



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO:
LA TERAPIA CON OPPIOIDI E I LORO EFFETTI COLLATERALI

CANDIDATO:

Francesca De Renzo

RELATORE:

Dott.ssa Adriana Paolicchi

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

A Nunzia

ἔνθ' αὖτ' ἄλλ' ἐνόησ' Ἑλένη Διὸς ἐκγεγαυῖα·
 αὐτίκ' ἄρ' εἰς οἶνον βάλε φάρμακον, ἔνθεν ἔπινον,
 νηπενθές τ' ἄχολόν τε, κακῶν ἐπίληθον ἀπάντων.
 ὃς τὸ καταβρόξειεν, ἐπὴν κρητῆρι μιγείη,
 οὐ κεν ἐφημέριός γε βάλοι κατὰ δάκρυ παρειῶν,
 οὐδ' εἴ οἱ κατατεθναίῃ μήτηρ τε πατήρ τε,
 οὐδ' εἴ οἱ προπάροιθεν ἀδελφεὸν ἢ φίλον υἱόν
 χαλκῷ δηϊόωεν, ὃ δ' ὀφθαλμοῖσιν ὀρῶτο.
 τοῖα Διὸς θυγάτηρ ἔχε φάρμακα μητιόεντα,
 ἐσθλά, τά οἱ Πολύδαμνα πόρεν, Θῶνος παράκοιτις,
 Αἴγυπτίῃ, τῇ πλεῖστα φέρει ζείδωρος ἄρουρα
 φάρμακα, πολλὰ μὲν ἐσθλά μεμιγμένα, πολλὰ δὲ λυγρά,
 ἱητρὸς δὲ ἕκαστος ἐπιστάμενος περὶ πάντων
 ἀνθρώπων· ἥ γὰρ Παιήονός εἰσι γενέθλης.

Ma ad altro pensò Elena figlia di Zeus.
 D'un tratto gettò nel cratere, da cui essi
 bevevano, un farmaco che estingue il dolore e la
 rabbia, e dà l'oblio di ogni male.
 Chi lo inghiottiva, mescolato dentro il cratere,
 lacrime giù per le guance non avrebbe versato
 quel giorno, nemmeno se gli fossero morti la
 madre e il padre, né se il fratello
 o il caro figlio davanti a lui avessero ammazzato
 col bronzo e lui coi suoi occhi l'avesse visto.
 Tali farmaci sofisticati possedeva la figlia di
 Zeus: glieli aveva donati Polidamna, la moglie
 di Thone, l'Egizia. Lì la fertile terra fa crescere
 moltissimi farmaci: molti benèfici, mischiati,
 molti funesti; lì ciascuno è un medico
 competente, più di tutti gli uomini:
 la loro stirpe è quella di Peone.

INDICE

1. Introduzione.....	3
2. Definizione di dolore	4
3. Fisiologia del dolore: nocicezione e antinocicezione	9
4. Sistema oppioide endogeno	12
5. Il dolore oncologico.....	18
5.1 Componenti del dolore oncologico	
5.2 Valutazione del dolore	
6. Trattamento per il dolore oncologico	22
6.1 Scala OMS	
6.2 Paracetamolo	
6.3 FANS	
6.4 Oppioidi	
6.4.1 Morfina	
6.4.2 Idromorfone	
6.4.3 Ossicodone	
6.4.4 Buprenorfina	
6.4.5 Fentanyl	
6.4.6 Tapentadolo	
6.4.7 Codeina	
6.4.8 Tramadolo	
6.4.9 Vie di somministrazione	
6.4.10 Titolazione	
6.4.11 Switching	
6.5 Farmaci per il dolore neuropatico e Adjuvanti	
7. Effetti collaterali degli oppioidi.....	53
7.1 Tolleranza	
7.2 Iperalgesia oppioide indotta	
7.3 Dipendenza e sindrome di astinenza	
7.4 Stipsi	
7.5 Nausea e vomito	
7.6 Sonnolenza e sedazione	
7.7 Disturbi cognitivi: confusione mentale, allucinazioni, delirio	
7.8 Mioclonie	
7.9 Prurito	
7.10 Xerostomia	
7.11 Disuria e ritenzione urinaria	
7.12 Depressione respiratoria	
8. Linee guida del sistema di rilascio intratecale: la pompa antalgica nel paziente con dolore da cancro.....	67

9. Studio: il trattamento del dolore nel paziente oncologico e gli effetti collaterali legati alla somministrazione di oppioidi	72
9.1 Campione in studio	
9.2 Terapia prescritta: analisi descrittiva	
9.3 Risultati	
9.4 Effetti collaterali degli oppioidi	
9.5 Quinto gradino della scala OMS: terapia intratecale con pompa impiantabile e programmabile	
10. Discussione.....	93
11. Conclusioni.....	97
Bibliografia.....	99
Ringraziamenti	

1. INTRODUZIONE

Il dolore oncologico o “dolore globale” rappresenta una vera e propria sfida terapeutica in quanto può cambiare in qualsiasi momento, coinvolgere multipli siti, avere diversa natura ed eziologia e corrispondere poco o nulla allo stadio di malattia. Il dolore oncologico non rappresenta solo un sintomo in quanto condiziona notevolmente la qualità di vita del paziente, l'aspetto psicologico e la compliance alle terapie necessarie per la patologia di base. Per questo, sarebbe piuttosto da considerare come una malattia indipendente, che necessita di una approccio dinamico e multidisciplinare.

Gli oppioidi rappresentano la principale risorsa farmacologica per il dolore cronico come quello oncologico, pur non essendo scevri da effetti collaterali. Le diverse vie di somministrazione, i dosaggi disponibili e soprattutto la suscettibilità individuale, che condiziona l'efficacia e la comparsa degli effetti collaterali, rendono questa terapia molto complessa.

L'obiettivo del presente studio è la valutazione della terapia con oppioidi nel paziente con dolore oncologico e l'analisi degli effetti collaterali causati da tale terapia, in base al farmaco e alla via di somministrazione utilizzata.

Verrà, inoltre, analizzato il trattamento farmacologico in caso di dolore neuropatico e quello utilizzato per contrastare gli effetti collaterali degli oppioidi.

Infine, verrà analizzata la terapia utilizzata in presenza di dolore refrattario.

2. DEFINIZIONE DI DOLORE

La IASP (International Association for the Study of Pain - 1986) definisce il dolore come “un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno. E’ un’esperienza individuale e soggettiva, a cui convergono componenti puramente sensoriali (nocicezione) relative al trasferimento dello stimolo doloroso dalla periferia alle strutture centrali, e componenti esperienziali e affettive, che modulano in maniera importante quanto percepito”.

Infatti, il segnale doloroso, una volta generato, viene modulato (limitato o amplificato) a vari livelli (segmentario e centrale) da stimoli provenienti da strutture nervose (sensoriali, psichiche, della memoria) e non (metaboliche, immunologiche etc), prima di arrivare, alle sedi naturali che ne danno l’interpretazione clinica. Si spiega così, il fatto che il dolore sia il risultato di un complesso sistema di interazioni, dove diversi fattori (ambientali, culturali, religiosi, affettivi, fisici) ne modulano, entità e caratteristiche. Quindi non si tratta di una semplice percezione ma di una complessa esperienza sensoriale.

Con l’obiettivo di orientarci nella comprensione della fisiopatologia del dolore e nelle decisioni terapeutiche è importante classificare il dolore.

Esistono diverse tipologie di classificazione:

1. Classificazione temporale: permette di distinguerlo in acuto e cronico
2. Classificazione patogenetica: distinguiamo un dolore nocicettivo, neuropatico e psicogeno
3. Classificazione eziologica: sostanzialmente distingue il dolore non oncologico da quello oncologico (anche detto “dolore globale”)
4. Classificazione topografica: in base alla sede in cui il paziente avverte la sensazione e a sua volta essa può essere reale o riferita.

1) Dolore acuto

Si definisce tale un dolore che compare in seguito ad una lesione (per esempio un trauma o un intervento chirurgico) e che si risolve, in genere, al risolversi della causa che lo ha provocato o comunque in un tempo inferiore ad un mese. Il dolore acuto rappresenta una risposta fisiologica di difesa ad uno stimolo lesivo e costituisce un segnale d' allarme che porta l'organismo ad innescare una serie di risposte compensative quali l'allontanamento dallo stimolo dolorifico e risposte neurovegetative (aumento dell'attività respiratoria, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa). Quindi esso ha una funzione protettiva oltre ad avere un significato diagnostico.

Dolore cronico

Si definisce tale quando persiste oltre i 3-6 mesi. Si associa a processi patologici che causano uno stimolo continuo o ricorrente ad intervalli di mesi o anni. Questo dolore non può essere considerato una semplice estensione temporale del dolore acuto, ma assume caratteristiche qualitative completamente diverse poiché, oltre ad aver perso la sua fisiologica funzione di allarme, è in grado di influenzare negativamente la qualità della vita del soggetto. Nel dolore cronico infatti si sviluppano gradualmente astenia, disturbi del sonno, perdita dell'appetito, depressione che portano allo sviluppo di sofferenza. La sofferenza è uno stato emozionale e cognitivo negativo caratterizzato dal percepire una minaccia per la propria integrità, dall'incapacità di far fronte a tale minaccia, e dall'esaurimento delle risorse personali e psicosociali per affrontarla.(Chapman e Gavrin,1993). La sofferenza quindi si differenzia dal dolore per il fatto di coinvolgere stati affettivi e cognitivi più complessi e potrebbe essere considerata come l'elaborazione mentale del dolore. Il dolore cronico cessa così di essere un sintomo per configurarsi esso stesso come malattia. Si stima che colpisca più di un quarto della popolazione italiana adulta. Le vittime del dolore cronico hanno, in genere, tra i 40 e i 50 anni e nel 56% dei

casi sono donne. I tipi più diffusi di dolore cronico sono la lombalgia, l'artrite e i mal di testa ricorrenti, la nevralgia post erpetica (fuoco di Sant'Antonio) oltre a dolore muscolare diffuso (fibromialgia).

È un dolore difficile da curare: richiede un approccio globale e frequentemente interventi terapeutici multidisciplinari, gestiti con elevato livello di competenza e specializzazione.

2) Dolore nocicettivo

Si definisce dolore nocicettivo quello che deriva dalla stimolazione dei nocicettori a causa di un evento lesivo. A sua volta esso, a seconda della sede della lesione, può essere distinto in:

-DOLORE SOMATICO: è solitamente gravativo, pulsante e tende ad essere responsivo agli analgesici. Viene distinto in superficiale e profondo.

Dolore somatico superficiale: causato da lesioni della cute o tessuti superficiali. È un dolore ben definito e localizzato ed in genere di breve durata.

Dolore somatico profondo: proviene dai muscoli, legamenti, tendini, ossa, vasi. In queste strutture la concentrazione dei nocicettori è minore e la loro stimolazione produce un dolore meno acuto e meno localizzato di quello superficiale e che, in genere, dura più a lungo.

-DOLORE VISCERALE: proviene dagli organi interni e dalle cavità viscerali. È di solito più intenso dei precedenti, sordo, compressivo, dura più a lungo ed è estremamente difficile da localizzare. La difficile localizzazione è dovuta al fatto che le afferenze provenienti dai visceri al midollo spinale sono relativamente scarse e rappresentano dal 2 al 15% di tutte le afferenze al midollo. (Cervero e Connel, 1984). Questi nocicettori afferenti viscerali possono eccitare neuroni di secondo ordine nel midollo spinale, che a loro volta, generano un' estesa divergenza a livello del sistema nervoso centrale. In questo modo diversi input sono in grado di attivare diversi sistemi (sensoriale, motorio,

autonomo) con ciò generando diverse reazioni tipiche della nocicezione viscerale: dolore diffuso e riferito ed una prolungata attività autonómica e motoria.

Dolore neuropatico

Si intende un dolore le cui cause sono un danno (traumatico, tossico, metabolico, ischemico o infettivo) o una disfunzione del sistema nervoso centrale (cervello o midollo spinale) o periferico (nervi periferici). Questo tipo di alterazione può compromettere la corretta trasmissione di informazioni al cervello, provocando iperalgesia (diminuzione della soglia del dolore e sensazione dolorifica sproporzionata rispetto allo stimolo) e allodinia (risposta dolorosa a seguito di stimoli di altra natura). Questo tipo di dolore non è di solito responsivo ai comuni farmaci analgesici e si preferiranno antiepilettici, antidepressivi, oppioidi e terapie topiche ad esempio con lidocaina. La determinazione della componente neuropatica del dolore viene solitamente effettuata tramite il questionario douleur neuropathique 4 (DN4) che consiste in 10 domande che riguardano le caratteristiche del dolore (bruciante o urente, sensazione di freddo doloroso, percezione di scosse elettriche), l'associazione con altri sintomi nella zona coinvolta (formicolii, punture di spillo, intorpidimento, prurito), presenza di ridotta sensibilità (ipoestesia al tatto e alla puntura) e l'eventuale insorgenza o aumento del dolore in seguito a sfioramento della cute (allodinia). Il cut-off è un punteggio uguale o superiore a 4. Alcuni esempi di questo tipo di dolore sono la polineuropatia diabetica, quella alcolica, la nevralgia da herpes zoster e la sindrome da arto fantasma.

Dolore psicogeno

Si definisce tale quando non è possibile individuare la presenza di una causa organica o quando essa esiste ma non sia sufficiente a spiegare l'intensità e la durata del dolore.

Ogni parte del corpo può essere interessata. La fibromialgia potrebbe rappresentarne un esempio ma l'argomento è ancora discusso e vi sono numerose ipotesi a riguardo.

3) Dolore oncologico

Il dolore nel paziente neoplastico è legato a molteplici cause: il tumore primitivo in progressione, la presenza di metastasi ossee o viscerali, il trattamento chirurgico e la chemio-radioterapia. Si tratta di un dolore cronico molto complesso, di difficile gestione sia per la diversa eziologia sia per la sua natura evolutiva. Richiede infatti un approccio multidisciplinare ed un frequente aggiornamento delle strategie terapeutiche. (Fitzgibbon e Chapman). È caratterizzato infatti sia da una componente sensoriale, che a sua volta può essere di origine nocicettiva e/o neuropatica, sia da una importante componente psicologica che insieme incidono notevolmente sulla qualità della vita del paziente, sulla risposta alla terapia e sulla prognosi. Viene infatti definito dolore globale o totale.

3. FISIOLOGIA DEL DOLORE : NOCICEZIONE E ANTINOCICEZIONE

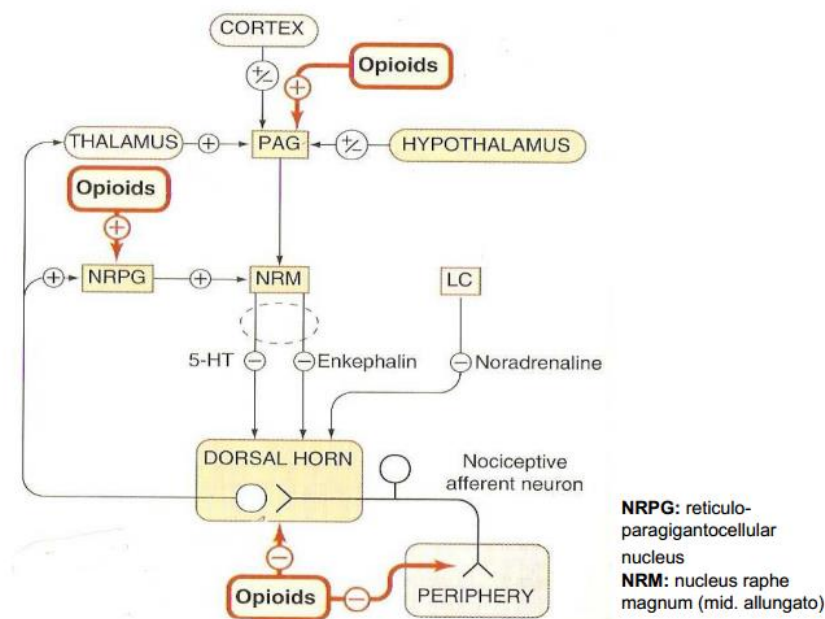
Il dolore è una complessa costellazione di sensazioni ed emozioni sgradevoli, di esperienze mentali, di risposte autonome e reazioni psicologiche e comportamentali provocate dal danno tissutale (Bonica). Lo stimolo nocicettivo attiva speciali recettori, detti nocicettori, che possono essere sensibili al caldo, al freddo, allo stimolo meccanico o a quello chimico, quindi a varie condizioni tissutali e con diverse soglie di attivazione. Queste strutture recettoriali sono costituite dalle ultime ramificazioni di fibre di piccolo calibro appartenenti a due classi distinte: una mielinica ($A\delta$) per il dolore superficiale, più rapido e di maggior intensità e l'altra mielinica (C) per il dolore profondo, a conduzione più lenta e di intensità più lieve. Sebbene gli impulsi nocicettivi vengano spesso definiti impulsi dolorosi, il dolore non è percepito fino a quando l'informazione nocicettiva non raggiunge le aree corticali e limbiche, dove appunto viene elaborata come esperienza sensoriale. Gli impulsi nocicettivi sono trasmessi attraverso le fibre dei nervi spinali sensitivi che a livello del corno dorsale del midollo spinale sinaptano con interneuroni o neuroni di secondo ordine. A questo livello l'informazione subisce una serie di influenze modulatrici. Alcuni impulsi passano alle cellule della colonna ventrale o ventro-laterale degli stessi segmenti del midollo spinale nei quali stimolano i neuroni somatomotori e simpatici pregangliari, provocando così le risposte riflesse segmentarie. Questi impulsi attivano inoltre altri neuroni che costituiscono i sistemi ascendenti che trasmettono l'informazione cranialmente al tronco cerebrale e al cervello per provocare le risposte riflesse sovra segmentarie e le reazioni comportamentali. Così come il SNC possiede un' ampia gamma di sistemi modulatori che facilitano o inibiscono il dolore, gli afferenti periferici non solo segnalano il danno e si sensibilizzano con i mediatori dell'infiammazione, ma possono altrettanto essere inibiti dai meccanismi analgesici endogeni. Questo fenomeno è detto antinocicezione ed esistono numerose categorie di agenti antinocicettivi endogeni come endocannabinoidi, peptidi oppioidi e l'adenosina. Gli afferenti primari inoltre producono anche una serie di peptidi che neutralizzano la loro stessa

ipersensibilità come il VIP. Una delle teorie più importanti sul controllo endogeno del dolore è la “teoria del cancello” di Wall e Melzack. La sede del controllo del dolore descritta da questa teoria è la sostanza gelatinosa del Rolando e il nucleo sensitivo del trigemino e riguarda il meccanismo periferico di controllo del dolore. Le fibre A α e A β appartengono al sistema dei cordoni posteriori (spino cervicale di Morin) e trasmettono la cosiddetta sensibilità profonda o tatto-pressoria. Queste, entrando nel midollo, emettono delle collaterali alla sostanza gelatinosa del Rolando che inibiscono la trasmissione dell’impulso tra le fibre sensoriali afferenti primarie (tipo C e A δ) e quelle secondarie chiudendo appunto il “cancello”. Le sinapsi tra i neuroni sensoriali primari e secondari spinotalamici (per la sensibilità superficiale, appartenenti ai cordoni laterali) sono di tipo eccitatorio e si avvalgono della liberazione di neurotrasmettitori quali sostanza P, neurochinina A e glutammato che sono in grado di evocare l’insorgenza di potenziali d’azione eccitatori nei neuroni sensoriali secondari e quindi la trasmissione del dolore. Le sinapsi delle fibre collaterali A α e A β invece sono di tipo inibitorio, sfruttando come mediatori chimici oppioidi endogeni quali le encefaline e quindi la loro attivazione causa il blocco della trasmissione dolorifica. Quindi una stimolazione meccanica, come il riflesso di massaggiare la parte dolente, può effettivamente lenire il dolore stimolando appunto le fibre collaterali del sistema di Morin. Per quanto riguarda il meccanismo centrale di controllo del dolore, detto anche discendente, esso è legato invece a stati cognitivi ed emozionali. Una situazione di forte stress o paura può provocare una diminuzione della percezione del dolore ma alcuni fenomeni emozionali quali la depressione possono invece potenziarlo. Questo meccanismo dipende dai centri superiori che inviano fibre alla sostanza gelatinosa del Rolando o al nucleo sensitivo del trigemino e infatti stimoli psicologici elaborati nei centri superiori sono alla base dell’effetto placebo. Dai centri superiori gli impulsi arrivano ad una particolare formazione del mesencefalo, detta “grigio periacqueduttale”, che consiste in un manicotto di sostanza grigia che percorre appunto il mesencefalo per tutta la sua lunghezza circondando l’acquedotto del Silvio, sottile

canalicolo che fa comunicare il terzo e quarto ventricolo. Nel grigio periacqueduttale arrivano fibre provenienti dalla corteccia e dal midollo e si dipartono altre fibre che raggiungono la sostanza gelatinosa del Rolando e il nucleo sensitivo del trigemino, inibendo la trasmissione del dolore. Le proiezioni principali sono dirette al nucleo magno del rafe (serotonergico) e al locus coeruleus (adrenergico). Esistono dunque due vie monoaminergiche che si portano alla sostanza gelatinosa del Rolando e al nucleo sensitivo del trigemino per reclutare neuroni encefalinergici, con l'effetto di inibire la trasmissione dell'impulso nocicettivo. Dal mesencefalo inoltre originano fibre afferenti al sistema limbico che mediano l'attivazione delle risposte affettive evocate dagli stimoli nocivi assieme alle proiezioni spinotalamiche che proiettano poi al giro cingolato anteriore e all'insula. Le risposte motivazionali-affettive sono l'attenzione e l'attivazione cerebrale, riflessi somatici e vegetativi, risposte endocrine e alterazioni emotive (Berne & Levy).

Tutti i meccanismi sopraelencati vengono sfruttati e potenziati dai farmaci oppioidi.

Principali siti d'azione degli oppioidi nella trasmissione del dolore



4. SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

Il sistema oppioide endogeno esercita importanti funzioni (generalmente inibitrici) sia sul sistema nervoso centrale che periferico. A livello centrale, svolge un ruolo cruciale sulla trasmissione degli stimoli dolorifici, sul controllo delle emozioni, dell'umore (euforia, gratificazione) e sulle funzioni cognitive (memoria ed apprendimento). In periferia i sistemi più sensibili alle azioni inibitorie esercitate dai farmaci oppioidi sono il gastrointestinale e il respiratorio.

Gli oppioidi endogeni sono un gruppo di polipeptidi derivanti da 4 precursori: le encefaline, le endorfine, le dinorfine e le orfanine (o nocicettine per cui recentemente è stato identificato il recettore NOP).

I recettori per gli oppioidi endogeni sono distribuiti nel SNC in modo diverso: alcune regioni del SNC esprimono tutti i recettori (es. il nucleo striato, le corna dorsali del midollo spinale), altre regioni posseggono numerosi recettori dello stesso tipo (ad esempio il recettore μ nei nuclei del talamo). Ogni recettore è implicato in modo diverso nelle azioni degli oppioidi. Il recettore μ esercita un ruolo critico riguardo l'attività analgesica ma possiede anche un alto potenziale d'abuso; invece per il δ il potenziale d'abuso, ma anche l'attività analgesica, sono decisamente inferiori. Infine gli agonisti del recettore κ sono preferenzialmente indicati nel trattamento di dolori in periferia a causa della loro spiccata capacità di generare disforia (Kieffer, 1999). Inoltre, i recettori per gli oppioidi non sono presenti solo a livello del SNC, ma si ritrovano variabilmente distribuiti anche a livello dei plessi mioenterici, cuore, reni, linfociti, pancreas, surrene e cellule adipose, risultando così responsabili di altri effetti.

I principali recettori per gli oppioidi sono:

- I recettori μ sono in sede sovraspinale con attività prevalentemente analgesica. Ad essi si legano prevalentemente le endorfine. I recettori μ_2 sono i principali responsabili degli effetti collaterali attribuiti agli oppioidi (depressione respiratoria, effetti gastrointestinali; cardiocircolatori etc)
- I recettori δ sono in sede spinale con attività analgesica. Vengono prevalentemente legati dalle encefaline. Diminuiscono il transito intestinale causando stipsi e deprimono il sistema immunitario.
- I recettori κ sono in sede spinale, corticale e viscerale e sono responsabili degli effetti analgesici, cardiocircolatori, di sedazione, miosi e disforia. Ad essi si legano prevalentemente le dinorfine. Contribuiscono poco all'effetto della dipendenza. Infatti diversi studi hanno dimostrato che, a differenza degli agonisti per altri recettori oppioidi, gli agonisti dei recettori κ , incluso il ligando endogeno dinorfina, inibiscono l'efflusso di dopamina nel sistema limbico e bloccano gli effetti di ricompensa e dipendenza tipici di sostanze d'abuso quali l'eroina e la cocaina (Shalini Dogra et al., 2015). L'effetto collaterale più importante legato all'uso di agonisti dei recettori κ rimane comunque la disforia, che da alcuni studi sembra sia legata alla riduzione del rilascio di serotonina a livello dei nuclei di rafe e a livello del sistema limbico. Inoltre, questo recettore sembra particolarmente abbondante nel Locus Coeruleus e, in questa sede, la sua attivazione provoca ansia, paura fino al panico. Questi effetti, insieme a quello della depressione, risultano di notevole interesse poiché, con questo razionale, il recettore κ potrebbe rappresentare un target per terapie di tipo neuropsichiatrico. Inoltre, sembra avere un ruolo nel rilascio del CRF (fattore di rilascio della corticotropina) ed anche nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, in quanto gli agonisti κ si legano anche ai recettori per i glucocorticoidi. (Crowley L. e Kash T., 2015)

- I recettori σ non sono veri e propri recettori oppioidi in quanto vengono legati anche da altre sostanze quali la ketamina (anestetico antagonista dell'NMDA). Sono responsabili di allucinazioni, disforia, stimolazione cardiocircolatoria e respiratoria. Un dato interessante è il loro coinvolgimento nel meccanismo dell'allodinia meccanica tramite l'attivazione del recettore NMDA (Ji- Young Moon, 2015).
- I recettori ϵ , non ancora clonati e di più recente scoperta, sono ancora in fase di studio. Si pensa siano presenti a livello sovrasspinale e che vengano legati dalle β -endorfine ma che abbiano un meccanismo non proteina G mediato, quindi differente dagli altri. Sembrerebbero coinvolti nel sistema immunitario, modulando la proliferazione linfocitaria, ruolo svolto di fatto dalla β -endorfina (Content, Kieffer, 2004).

I principali recettori oppioidi μ , δ , κ sono di tipo metabotropico, associati a proteine G ed inibiscono la trasmissione neuronale sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico. Essi, infatti, facilitano l'apertura dei canali del potassio a livello post-sinaptico (causando iperpolarizzazione) e inibiscono l'apertura dei canali del calcio a livello pre-sinaptico (inibendo il rilascio di neurotrasmettitori). Oltre che tramite le sub unità alfa delle proteine G, grazie alle quali viene inibita l'adenilato ciclasi, tramite il complesso beta/gamma possono essere ottenute svariate risposte, talvolta anche in contrasto con quelle inibitorie delle alfa. La distribuzione dei recettori oppioidi nei circuiti discendenti del controllo del dolore indicano una sostanziale sovrapposizione dei recettori μ e κ e questo suggerisce che l'interazione tra i due possa essere importante nel modulare la trasmissione nocicettiva sia a livello sovrasspinale che a livello delle corna posteriori del midollo spinale. L'azione degli agonisti del recettore μ è invariabilmente analgesica, mentre quella degli agonisti κ può essere sia analgesica che antianalgessica. In accordo con la sovrapposizione anatomica dei due recettori sembra che le azioni antianalgessiche degli agonisti κ siano mediate da antagonismo funzionale delle azioni degli agonisti μ . Il recettore μ produce analgesia, oltre che con i meccanismi precedentemente elencati, attraverso la rimozione dell'inibizione GABA mediata di neuroni della RVM (parte

rostro-ventrale del midollo allungato o bulbo) che proiettano al grigio periacqueduttale (corni dorsali del midollo spinale), per l'inibizione dello stimolo nocicettivo. Agonisti κ iperpolarizzano i neuroni RVM, depolarizzati invece dagli agonisti μ (kalyuzhny, 1999).

Come precedentemente illustrato i recettori per gli oppioidi sono distribuiti variabilmente nel nostro organismo e per questo l'effetto prodotto dagli agonisti oppioidi varia a seconda del recettore preferenzialmente legato.

Tabella 27.2. Effetti attribuiti ai 4 recettori del gruppo oppioide e localizzazioni centrali e periferiche degli stessi recettori.

Effetto	Recettore				Localizzazione
	MOP	DOP	KOP	NOP	
Memoria	+++	-	-	++	Sistema limbico etc.
Euforia	+++	-	-	-	Sistema limbico etc.
Disforia	-	-	+++	-	Sistema limbico etc.
Dipendenza	+++	-	(+)	-	Sistema limbico etc.
Sedazione	++	-	+	-	Nuclei bulbo-pontini, Locus Coeruleus
Nausea, vomito	+++	+	-	-	Area postrema
Analgesia S.S.	+++	-	-	-	PAG, Talamo Sistema Limbico
Analgesia S.	++	++	+	+++	Sostanza gelatinosa
Analgesia P.	??	-	++	++	Terminazioni sensitive
Depressione respiratoria	+++	+	-	+	Bulbo: centro respiratorio
Ipotensione, Bradicardia	++			++	Nuclei bulbo-pontini, Locus Coeruleus, cardiovascolari
Diuresi			++	++	
Miosi	++	-	+	-	Nucleo di E-W
Stipsi	++	++	-	?	Intestino, Sistema intramurale NANC
ADH, Prolattina	+++	-	-	-	Ipotalamo, Ipofisi Linfociti, Macrofagi
ACTH, LH, FSH Immunodepressione	+++	-	-	-	

S.S.: sopraspinale; S.: spinale; P.: periferica; NANC: non adrenergico - non colinergico;
L.C.: locus coeruleus; E-W: nucleo di Edinger-Westphal

Principali effetti mediati dai recettori oppioidi:

- Analgesia con i meccanismi precedentemente illustrati (sostanza gelatinosa, PAG, talamo e sistema limbico)
- Depressione respiratoria per i recettori presenti a livello dei centri respiratori nel tronco e nel bulbo encefalico. Sono responsabili della diminuita sensibilità del centro respiratorio alla CO_2 e questo effetto rappresenta la principale causa di morte per

overdose nonché un elemento di pericolo per il quale controindicare la morfina nei pazienti con patologie respiratorie, durante il parto o in pazienti che assumono altri farmaci sedativi o ipnotici.

- Miosi per i recettori a livello del nucleo di Edinger-Westphal che controlla le fibre parasimpatiche del terzo paio di nervi cranici e produce quindi l'attivazione del muscolo costrittore dell'iride. Questo effetto non va incontro a tolleranza e costituisce un segno patognomico di assunzione di oppioidi.
- Nausea e vomito per i recettori a livello della CTZ (chemoreceptor trigger zone), area postrema del quarto ventricolo
- Alterazioni emotivo-affettive quali euforia e disforia mediate dal talamo mediale e dal sistema limbico
- Stipsi sia per i recettori a livello dei plessi di Auerbach e Meissner sia per l'inibizione a livello centrale del rilascio di noradrenalina. I recettori μ e δ sono presenti lungo tutto il tratto digerente dove inibiscono, prevalentemente a livello presinaptico, il rilascio di neurotrasmettitori quali noradrenalina e acetilcolina. Gli oppioidi provocano stipsi spastica e rallentano la peristalsi. Già a livello gastrico lo svuotamento è ritardato, benché in modo molto diverso a seconda dei pazienti, con importanti conseguenze per la digestione degli alimenti e per l'assorbimento di farmaci somministrati per os. Molto più frequente risulta l'effetto a livello del tenue e del colon dove i suddetti recettori abbondano e sono normalmente responsabili della modulazione inibitoria sia delle funzioni motrici della muscolatura liscia sia delle secrezioni ghiandolari. Questo effetto viene sfruttato in caso di diarrea mediante l'utilizzo di farmaci come il Loperamide cloridrato (Imodium).
- Ipotensione e bradicardia sia per i recettori a livello centrale, nei nuclei bulbo-pontini e nel Locus Coeruleus sia per i recettori a livello cardiovascolare periferico (soprattutto a livello dei barocettori). La morfina provoca vasodilatazione aggravata in

certi pazienti dalla liberazione di istamina; in ogni caso gli effetti cardiovascolari risultano rari e limitati il più delle volte ad una lieve ipotensione ortostatica.

- Dipendenza psichica per i recettori a livello dell'ippocampo, amigdala e strutture limbiche. Tale effetto sembrerebbe essere correlato al sistema di gratificazione mediato dalla dopamina che contribuirebbe alla fissazione mnemonica dell'effetto piacevole mediato dagli oppiacei
- Inibizione del riflesso della tosse soprattutto per la codeina
- Hanno anche un ruolo nel controllo delle secrezioni neuroendocrine per i recettori a livello ipotalamico e ipofisario mediando, in senso inibitorio, la secrezione di ormoni quali l'ADH, LH, FSH, CRH, GnRH e aumentano la secrezione di PRL.
- Sedazione e sonnolenza per i recettori a livello dei nuclei bulbo-pontini e del locus coeruleus. Tale effetto risulta dall'inibizione della liberazione di mediatori quali acetilcolina, noradrenalina e glutammato in tutto il sistema nervoso centrale e periferico.
- Immunodepressione per i recettori espressi dalle cellule del sistema immunitario quali linfociti e macrofagi ma questa funzione non è ancora ben chiara. In ogni caso tale effetto è da tenere in considerazione nei pazienti che fanno un uso cronico di oppioidi e ancor di più nei pazienti oncologici che possono già mostrare un' aumentata suscettibilità alle infezioni.
- Prurito per la liberazione di istamina, nella maggior parte dei casi legato all'uso di morfina. Tale effetto collaterale non si verifica però con il fentanyl, il metadone e l'ossimorfone.
- Da protocollo è prevista inoltre la somministrazione di morfina nell'edema polmonare acuto nonostante il preciso meccanismo non sia stato ancora chiarito. Sembrerebbe avere un effetto venodilatatore che contribuirebbe a diminuire l'affanno e l'ansia che ne consegue.

5. IL DOLORE ONCOLOGICO

La patologia neoplastica colpisce attualmente 1.382.400 persone e provoca 560.000 morti l'anno, rappresentando la seconda principale causa di morte negli Stati Uniti. Per le donne i tre tipi di neoplasie più diagnosticati sono il cancro della mammella, del polmone e del colon-retto. Il polmone è l'organo più colpito da tumore rappresentando circa il 26% delle morti per cancro mentre quello della mammella ne è responsabile per il 15%. Per gli uomini le più comuni neoplasie sono quella prostatica, il cancro del polmone e del colon-retto ma la più alta mortalità rimane quella del polmone (R. Siegel et al., 2015).

Il dolore è uno dei sintomi cardinali nel paziente neoplastico e si presenta in maniera sempre più aggressiva durante il corso della malattia. È stata riportata una prevalenza di dolore tra il 30 e 40% per i pazienti con malattia precoce e tra il 70 e 90% per quelli con malattia avanzata (Foley, 2004). La natura evolutiva del dolore oncologico, sia per la risposta variabile ai trattamenti diretti a colpire la neoplasia sia per la progressione della stessa, richiedono grande attenzione e frequente aggiornamento delle strategie terapeutiche per trattare il dolore. Nella maggior parte dei casi il dolore è da attribuire all'invasione tumorale diretta ma le stesse terapie necessarie per il trattamento oncologico possono produrre sindromi dolorose importanti. Inoltre, spesso il dolore è il primo segno di malattia o di recidiva. I fattori che influenzano il quadro doloroso includono il tipo di tumore primitivo, lo stadio della malattia, la localizzazione, la tendenza a produrre crescita locale o a distanza, e fattori psicologici quali ansia e depressione. Il dolore associato a neoplasia può presentare sia la componente nocicettiva che quella neuropatica. Inoltre, i pazienti con dolore oncologico spesso riportano un livello di percezione di disabilità più alto rispetto ai pazienti con dolore di origine non maligna cioè sembrano temerlo di più e riportano livelli più alti di risposte cognitivo-comportamentali quali paura e depressione. Le cause di dolore oncologico sono varie: può essere conseguenza diretta del tumore (coinvolgimento osseo, occlusione intestinale,

compressione nervosa), indiretta (aumentata suscettibilità alle infezioni, disturbi metabolici, alterato drenaggio venoso e linfatico) e conseguenza della terapia (chirurgia, radioterapia e chemioterapia). Il dolore da cancro quindi rappresenta una vera e propria sfida terapeutica in quanto può cambiare in qualsiasi momento, coinvolgere multipli siti, derivare da diverse origini, coinvolgere componenti sensoriali differenti e corrispondere poco o nulla al tumore.

5.1.COMPONENTI DEL DOLORE ONCOLOGICO

I pazienti oncologici possono presentare un dolore continuo, di base e un dolore intermittente.

Il dolore di base o continuo ha una durata maggiore di 12 ore e viene generalmente trattato con farmaci ad orario. Può essere nocicettivo, neuropatico o misto.

Il dolore intermittente è anche definito “breakthrough pain” e consiste in improvvisi aumenti di intensità del dolore che compare rispetto ad una situazione di relativo controllo del dolore, in pazienti generalmente in trattamento con oppioidi somministrati ad orari regolari (Portenoy et al., 1990). L’eziologia del BTP è prevalentemente di natura neoplastica. La maggior parte dei pazienti riporta da 1 a 6 episodi, con una durata media di 30 minuti. Quasi tutti i pazienti presentano l’esacerbazione nella sede del dolore di base (Mercadante et al., 2002). Esistono varie tipologie di BP. La forma più comune è rappresentata da dolore incidente, in genere prevedibile, dovuto al movimento o alla tosse e causato da metastasi ossee. La forma idiopatica o spontanea non riconosce una causa specifica ed è più prolungata. Il terzo sottotipo è il dolore di fine dosaggio e si manifesta a causa di intervalli troppo lunghi tra le somministrazioni. Compare più frequentemente durante la fase di titolazione.

5.2.VALUTAZIONE DEL DOLORE

La valutazione clinica del dolore è fondamentale per definire la strategia terapeutica. Si devono considerare la sede, l'irradiazione, l'intensità, i fattori che lo aggravano, l'andamento nel tempo e la presenza e frequenza del breakthrough pain. La valutazione dell'intensità del dolore si avvale di diverse scale per la misurazione del dolore. Le principali sono:

- VAS o scala visuoanalogica: si presenta sotto forma di una linea retta lunga 10cm ai cui estremi sono poste definizioni verbali prestabilite come “nessun dolore” e “il massimo dolore possibile”. Il paziente deve segnare sulla retta il punto che corrisponde all'intensità del proprio dolore.
- NRS o numeric rating scale: il punto 0 corrisponde all'assenza di dolore e quello 10 rappresenta il livello estremo di intensità del dolore. Un dolore compreso tra 0 e 4 è di lieve intensità e probabilmente ben tollerabile, tra 5 e 6 viene definito moderato e tra 7 e 10 dolore severo.
- Scale multidimensionali: il dolore è un' esperienza multidimensionale e l'intensità può non essere sufficiente a descriverne l'impatto che esso ha sulla vita del paziente. Questo tipo di scale quindi si pongono l'obiettivo di indagare l'interferenza che esso ha con il sonno, le relazioni interpersonali, l'umore, l'attività lavorativa etc assegnando a ciascun ambito un punteggio. Tra le più conosciute c'è il “brief pain inventory” e il “McGill pain questionnaire”

Oltre che l'intensità è importante valutare l'eventuale presenza di dolore neuropatico che può presentarsi in associazione o come dolore isolato. Per questo tipo di diagnosi abbiamo a disposizione un questionario validato chiamato “douleur neuropathique 4” o DN4 che indaga le caratteristiche del dolore (se urente, pungente o parossistico a scosse), la presentazione (se spontaneo o evocato con fenomeni di iperalgesia o allodinia) e l'eventuale associazione con alterazioni sensitive quali disestesie o ipo-anestesia.

QUESTIONARIO DN4 (2005)

un semplice strumento per la diagnosi del dolore neuropatico ?

DOMANDA 1: il dolore presenta una o più delle seguenti caratteristiche?

	SI	NO
1. Bruciante/urente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensazione di freddo doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Scariche elettriche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOMANDA 2: il dolore è associato, nella stessa area, a uno o più dei seguenti sintomi?

	SI	NO
4. Formicolio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Punture di spillo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Intorpidimento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sensazione di prurito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOMANDA 3: il dolore è localizzato in un territorio dove l'esame obiettivo evidenzia:

	SI	NO
8. Ipoestesia al tatto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ipoestesia alla puntura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOMANDA 4: il dolore è provocato o accentuato da:

	SI	NO
10 Sforamento della pelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI = 1 punto

NO = 0 punti

Punteggio del paziente: /10

Se il punteggio del paziente è uguale o maggiore di 4/10, il test è positivo (sensibilità = 82,9%; specificità = 89,9%)

Bouhassira et al., 2005; versione italiana a cura di Caraceni, Zecca e Martini

6. TRATTAMENTO PER IL DOLORE ONCOLOGICO

6.1. SCALA OMS

Nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato alcune linee guida per il trattamento del dolore basate su una scala a tre gradini corrispondenti a gruppi di farmaci a diversa potenza. Lo scopo principale era la legittimazione dell'uso degli oppioidi forti, che scaturiva dalle notevoli resistenze culturali e istituzionali che ne impedivano la prescrizione, sulla base di infondati timori riguardanti gli effetti collaterali, la dipendenza, l'abuso e l'uso illecito. La scala analgesica dell'OMS prevede tre livelli:

- Dolore lieve (VAS 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo associati o meno ad adiuvanti. Se il dolore persiste agli stessi livelli di intensità si passa al livello successivo.
- Dolore moderato (VAS 5-6): è suggerito il trattamento con oppioidi deboli associati o meno a farmaci adiuvanti. Se il dolore persiste agli stessi livelli di intensità si passa al livello successivo.
- Dolore severo (VAS 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti associati o meno a farmaci adiuvanti.

I farmaci adiuvanti, presenti in tutti i gradini delle linee guida dell'OMS, sono utilizzati o per migliorare l'analgesia degli analgesici oppioidi e non oppioidi (antidepressivi, corticosteroidi, anticonvulsivanti) o per contrastare gli effetti collaterali degli oppioidi (lassativi e antiemetici). Tra gli oppioidi deboli abbiamo il tramadolo e la codeina associati o meno a paracetamolo, gli oppioidi forti sono morfina, ossicodone, fentanyl, buprenorfina, metadone, idromorfone, tapentadolo. Alla classica scala a tre gradini sono stati aggiunti, più di recente, altri due gradini: il quarto che prevede lo switching o rotazione dell'oppioide, ovvero la sostituzione di un oppioide con un altro a dosi equianalgesiche con lo scopo di ottenere una migliore analgesia, minori effetti collaterali ed una riduzione della tolleranza (in quanto la

tolleranza crociata tra gli oppioidi è incompleta) e il quinto che invece prevede manovre invasive quali blocchi neurolitici, stimolazione midollare e pompa impiantabile con catetere intratecale.

Studi recenti hanno messo in discussione la scala analgesica dell'OMS cercando di dare maggiormente risalto all'individualizzazione del trattamento. Infatti è stato proposto l'uso di oppioidi in prima istanza, anche nel primo gradino, e l'uso dei FANS rimane in questo modo limitato ai casi di intolleranza o inefficacia di oppioidi, nei quali invece ci sia una particolare risposta terapeutica favorevole ai FANS stessi (Mercadante et al., 2002). Questa modifica ha anche il fine di limitare l'insorgenza degli effetti collaterali legati all'uso cronico di FANS (soprattutto quelli a livello gastrico e renale). Inoltre, è stato messo in discussione l'uso nel paziente oncologico di oppioidi deboli nel secondo gradino, incentivando il passaggio al gradino successivo. In questo modo l'obiettivo nella strategia terapeutica "a gradini" non risulta più essere la scelta del tipo di farmaco ma il dosaggio, a seconda dell'intensità del dolore. Infatti, un' introduzione precoce di morfina, ma a dosi proporzionali all'entità del problema, non comporta un esagerato rischio di incremento delle dosi successive (De Conno et al., 2008). Per quello che riguarda il terzo gradino la morfina è stata a lungo considerata il farmaco di scelta nel dolore severo per una serie di considerazioni relative alla vasta esperienza d' uso, all'estrema disponibilità di numerose formulazioni in tutti i Paesi e al basso costo. Non esistono però prove concrete che la morfina sia il farmaco di scelta in termini di superiorità clinica. Recentemente infatti è stata sottolineata l'importanza dell'individualizzazione della terapia per minimizzare gli effetti collaterali e migliorare l'analgesia. È ormai sempre più evidente una chiara differenza individuale in termini di risposta a oppioidi differenti. Pazienti scarsamente responsivi ad un farmaco tollerano meglio un secondo oppioide. I farmaci tradizionalmente considerati alternativi sono l'idromorfone, l'ossicodone, il fentanyl e la buprenorfina. Gli studi di confronto con la morfina hanno dimostrato che non esiste un oppioide superiore ad un altro; le differenze invece si verificano

in uno stesso individuo nella risposta ad una pluralità di farmaci. Altri studi dimostrano che la somministrazione di farmaci a lento rilascio, se assistiti da farmaci al bisogno, possono produrre un' analgesia efficace in tempi rapidi, contraddicendo il vecchio pensiero secondo il quale si dovesse preferire, nelle prime fasi di induzione, oppioidi a rilascio immediato. Anzi, questi ultimi possono essere responsabili di maggiori effetti collaterali in pazienti "naive" da oppioidi nella fase di titolazione, se somministrati da soli.

6.2.PARACETAMOLO

Al giusto dosaggio analgesico (1 g x 3/die) va considerato come prima scelta soprattutto nelle forme di dolore lieve e continuo. Presenta ottima tollerabilità. Prima scelta nella terapia del dolore, in particolare nel dolore cronico. Inibisce la produzione di prostaglandine, ma non interferisce con quelle che proteggono la mucosa gastrica e può essere assunto indipendentemente dai pasti. L'interferenza con le vie degli oppioidi e della serotonina a livello del SNC caratterizza l'azione analgesica esclusiva del paracetamolo.

Il paracetamolo viene rapidamente assorbito per via orale, raggiunge la concentrazione massima entro 30-60minuti e ha un'emivita di due ore. Nel dolore cronico si deve tenere conto di questi tempi di efficacia, quindi è consigliabile stabilire somministrazioni ogni 6 ore. Non si deve superare la dose di 4 g/die. Il paracetamolo inibisce debolmente sia le COX1 che le COX2, ma diversi studi sperimentali suggeriscono che il farmaco è più efficace nell'inibire la biosintesi dei prostanoidi a livello centrale. Il paracetamolo viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico e nei soggetti con epatopatia il paracetamolo può indurre necrosi epatica dose-dipendente con nausea, vomito, dolore addominale e aumento delle transaminasi e della bilirubina. Non ha alcun effetto sul tempo di sanguinamento e non produce irritazione o erosione gastrica né effetti sul sistema cardiovascolare e respiratorio.

6.3.FANS

Possono essere utilizzati in fase di valutazione e per brevi periodi in numerose sindromi algiche in cui prevale un processo infiammatorio. Riducono, infatti, la sensibilizzazione dei recettori tissutali e l'infiammazione.

I FANS hanno effetto analgesico e antinfiammatorio mediante l'inibizione della ciclossigenasi (COX), un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H₂, precursore di tutte le prostaglandine (PG) che svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente. L'enzima COX ha due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2 e l'effetto inibitorio dei FANS tradizionali si esplica su entrambe le forme della COX, producendo così anche effetti dannosi, per esempio a livello dei meccanismi di protezione della mucosa gastrica. La COX- 2 viene prodotta invece prevalentemente nelle sedi di flogosi e dunque viene inibita esclusivamente in quella sede. A livello renale l'inibizione della ciclossigenasi blocca la sintesi delle prostaglandine E₂, importanti vasodilatatori delle arteriole renali, con conseguente riduzione dell'afflusso sanguigno che può portare a insufficienza renale specie nei soggetti anziani, nei pazienti che fanno uso di diuretici e di ACE-inibitori.

- **Salicilati.** Le caratteristiche farmacologiche fondamentali dell'ASA consistono in un rapido assorbimento, diffusa distribuzione nell'organismo ed eliminazione renale. L'ASA, oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico, ha anche un effetto antiaggregante piastrinico a basse dosi, 100-500 mg/die. L'effetto antinfiammatorio si esplica a dosi > 1000 mg/die.
- **Indolici (indometacina)** Emivita molto breve; per coprire le 24 ore necessita di tre somministrazioni/die. Metabolizzati dal fegato ed escreti per via urinaria e fecale; dose massima 150 mg/die. È fortemente gastrolesiva.

- **Fenilacetici (diclofenac, aceclofenac).** Metabolizzazione a livello epatico; dose massima 150 mg/die, suddivisa in due o tre dosi, ma talora anche in unica somministrazione.
- **Acidi propionici (ibuprofene, ketoprofene e naproxene).** Rapido assorbimento gastrointestinale, metabolizzati dal fegato ed eliminati per via renale. Ibuprofene ha emivita molto breve e può richiedere tre o quattro somministrazioni giornaliere. Ketoprofene e, soprattutto, naproxene hanno emivita più lunga e devono essere somministrati non più di 2 volte/die. Buona tollerabilità gastrica
- **Pirazolonici, (noramidopirina, metamizolo).** Sono metabolizzati dal fegato ed eliminati per via biliare. Antagonizzano l'azione di diversi antipertensivi, tra cui i diuretici.
- **Oxicam, piroxicam meloxicam** Lunga emivita: una sola somministrazione giornaliera.
- **Naftilcanoni, (nabumetone).** Dose massima 1 g/die; dotato di lunga emivita.
- **Nimesulide.** Il farmaco (dose massima 200 mg/die) ha emivita compresa tra 5 e 7 ore e ne è stata segnalata una particolare tossicità epatica.
- **Ketorolac.** Le evidenze epidemiologiche associano il farmaco ad un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale, rispetto agli altri FANS, e che la maggior parte di queste evidenze sono emerse soprattutto nei Paesi dove c'è un forte uso off - label. Visto il "ristretto margine terapeutico" l'utilizzo è appropriato solo per l'uso a breve termine/acuto nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore post-operatorio e colica renale).

Oltre alla tossicità renale, è importante ricordare che presentano tossicità gastrica mediante l'inibizione della produzione di muco e bicarbonato, esponendo così il soggetto ad ulcere ed

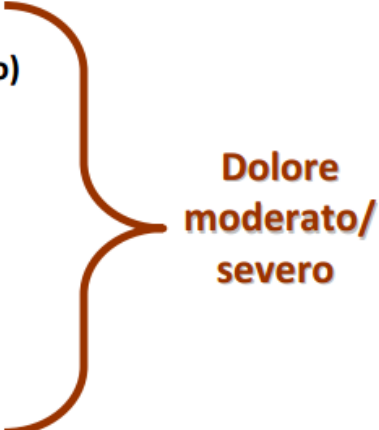
erosioni, e la tossicità cardiovascolare, più subdola, legata al fatto che le prostaglandine hanno effetto sul tono vascolare e sul trofismo endoteliale.

6.4.OPPIOIDI

Gli oppioidi rappresentano la principale risorsa farmacologica per il dolore acuto e ancor di più per il dolore cronico come quello oncologico. Per quanto riguarda le modalità di interazione farmaco-recettore le molecole attive sui recettori oppioidi possono essere classificate come segue:

- Agonisti puri: determinano un'attivazione completa dei singoli recettori oppioidi e determinano un'analgesia massimale quando occupano tutti i recettori. Presentano un rapporto lineare tra dose ed effetto e non hanno un "effetto tetto". In questo gruppo è compresa la morfina. Sulla base dell'affinità recettoriale si distinguono in agonisti forti o molecole ad alta affinità (come la morfina, l'eroina, il fentanyl, l'alfentanil, il metadone etc) e agonisti medi o molecole a bassa affinità (come la codeina o l'ossicodone).
- Agonisti parziali: determinano un'attivazione incompleta dei singoli recettori oppioidi e inducono un'analgesia sub-massimale quando occupano tutti i recettori. L'azione di questi analgesici è caratterizzata da un "effetto tetto" in conseguenza del quale, oltre un certo limite, all'aumentare della dose non corrisponde un parallelo aumento dell'effetto analgesico, mentre permangono o aumentano gli effetti collaterali. Ne è un esempio la buprenorfina.
- Antagonisti: si legano ai recettori oppioidi bloccandone l'attivazione da parte dei mediatori oppioidi endogeni o degli agonisti esogeni. Un esempio è il naloxone. Gli antagonisti sono in grado di spiazzare gli agonisti dai recettori e sono quindi utili nel trattamento delle sindromi da sovradosaggio da oppioidi.

Analizziamo di seguito i principali farmaci oppioidi disponibili per il trattamento del dolore oncologico.

- Codeina orale (+500 mg paracetamolo o prodotto galenico), rettale
 - Tramadolo orale a breve e lento rilascio, rettale, parenterale
 - Tapentadolo orale a rilascio prolungato
 - **Morfina a breve e lento rilascio orale, parenterale**
 - **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)**
 - **Ossicodone a lento rilascio**
 - **Metadone orale, parenterale**
 - **Fentanyl TTS transdermico, parenterale**
 - **Fentanyl transmucosale**
 - **Buprenorfina subl, parenterale, transdermica**
 - **Idromorfone orale**
- 
- Dolore moderato/severo**

6.4.1.MORFINA

La morfina è il prototipo degli analgesici oppioidi nei confronti del quale tutti gli altri oppioidi vengono misurati e rappresenta uno dei farmaci più utilizzati per il controllo del dolore da cancro. La preferenza per la morfina si basa sulla vasta esperienza clinica, sulla flessibilità delle dosi e sull'ampia disponibilità di formulazioni e vie di somministrazione. Per via orale la morfina subisce un ampio effetto di primo passaggio epatico e il fegato ne rappresenta il principale sito di metabolizzazione. L'isoenzima UGT2B7 è l'enzima principale con conseguente glucuroconiugazione e produzione di M3G e M6G con un rapporto di 7:1 per M3G, molecola instabile e che lega male il recettore μ , al contrario di M6G, anche se può essere responsabile di neurotossicità. L'assorbimento intestinale della morfina è piuttosto imprevedibile, essendo compreso tra il 10 e 50%, con variazioni dipendenti dal transito e dalla superficie intestinale disponibile. La morfina ha un' emivita di 3-4 ore, essendo rapidamente eliminata con le urine (90%) intatta o sotto forma di M6G o M3G; presenta un basso legame

proteico, ulteriormente ridotto in caso di insufficienza renale. Il derivato M6G è più liposolubile e passa quindi più facilmente la BEE, si accumula nel tessuto adiposo, dal quale poi viene lentamente rilasciato prolungandone l'azione. La somministrazione per via sublinguale non è ben assorbibile anche se esistono formulazioni facilitatrici. Se i pazienti non sono in grado di assumere il farmaco per os (disfagia, vomito, occlusioni intestinali etc) si utilizza la via sottocutanea, da preferire a quella intramuscolo in quanto più semplice e meno dolorosa. Il rapporto di potenza tra le due vie è di 1:3 quindi 20-30mg per os equivalgono a 10 mg sottocute. In questo caso abbiamo a disposizione varie modalità di somministrazione: boli intermittenti, pompa sottocutanea, boli autogestiti etc. La via parenterale aumenta la disponibilità della morfina, consentendo di eliminare l'effetto di primo passaggio, anche se in somministrazioni prolungate si osserverà comunque la produzione di metaboliti. Anche in questo caso il rapporto di potenza è di 1:3. La via intratecale risulta circa 100 volte più potente di quella orale, e quella peridurale circa 10 volte. Il guadagno di potenza e di durata d'azione per via spinale è particolarmente elevato con la morfina rispetto agli altri oppioidi e ne fa quindi l'oppioide di scelta. Tale via di somministrazione viene presa in considerazione soprattutto nelle fasi terminali in quanto prevede un vero e proprio intervento. Per quanto riguarda gli emuntori, il fegato raramente rappresenta un problema in quanto i meccanismi di coniugazione sono salvaguardati anche in condizioni di scarsa funzionalità epatica, in cui si osserva solo un' aumentata disponibilità e quindi una maggiore potenza per via orale. Al contrario, una ridotta funzionalità renale comporta un aumento della concentrazione dei metaboliti con attività analgesica o tossica. Pertanto, con una clearance inferiore ai 30ml/min sarebbe consigliabile titolare con molta attenzione il dosaggio di morfina e allungare gli intervalli di somministrazione o sarebbero da preferire farmaci quali la buprenorfina o il fentanyl. Le possibili interazioni sono inferiori per numero e gravità rispetto agli altri oppioidi. I triciclici possono ridurre la coniugazione mentre la carbamazepina, il fenobarbital e la fenitoina possono risultare induttori. Le benzodiazepine possono competere

metabolicamente e risultare in un relativo iperdosaggio. La formulazione per os a lento rilascio più utilizzata è la morfina solfato e prevede un intervallo tra le assunzioni di 12 ore, a volte di 8. In Italia è disponibile in dosi da 10, 30, 60, 100 e 200 mg. È particolarmente importante istruire i pazienti a non masticare o rompere queste preparazioni (e questo vale per tutte le preparazioni a lento rilascio), in quanto ciò potrebbe alterare il meccanismo a rilascio prolungato e provocare tossicità. La morfina solfato viene anche utilizzata con le formulazioni a rilascio immediato per i picchi di dolore acuto o BTP. Questo farmaco si presenta sotto forma di sciroppo e vengono consigliate dosi di 10-20 30mg da ripetere al massimo ogni quattro ore.

La morfina agisce prevalentemente attraverso l'attivazione dei recettori μ e così produce i suoi effetti farmacologici e terapeutici. Questi comprendono l'analgesia, la sedazione, l'euforia, l'inibizione della tosse ma anche effetti come la riduzione della motilità gastro-intestinale (stipsi), miosi, nausea, vomito, depressione respiratoria e, nei trattamenti prolungati, anche tolleranza, dipendenza ed eventualmente sindrome di astinenza in caso di brusca cessazione dell'assunzione. A causa di questi ultimi effetti, l'aumento dei dosaggi o la loro riduzione deve essere effettuata sempre gradualmente, scalando o aumentando di poco alla volta ogni 3-4 giorni.

6.4.2.IDROMORFONE

È un agonista oppioide semisintetico e come la morfina agisce prevalentemente sui recettori μ e parzialmente su quelli δ , risparmiando i κ . È disponibile per via orale, in preparazioni a immediato rilascio e a rilascio controllato (compresse da 4, 8, 16, 32, 64mg). Presenta proprietà farmacocinetiche molto simili alla morfina ma con una potenza circa 7,5 volte superiore ad essa. Somministrato per via orale viene assorbito rapidamente, ma in modo incompleto dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità media del 50%. È metabolizzato dal fegato in una varietà di metaboliti idrofili, successivamente eliminati per

via renale. Con la formulazione a immediato rilascio la latenza d'azione è di circa 30 minuti con una durata di 4 ore; per le preparazioni a rilascio controllato la durata è invece di 12-24 ore. Il rapporto tra via orale e parenterale è di 5:1, la latenza in questo caso è praticamente immediata con un picco a 20 minuti per la necessaria distribuzione a livello del SNC attraverso la barriera ematoencefalica, comunque in tempi più rapidi rispetto alla morfina. L'idromorfone viene adoperato anche per via spinale e rappresenta uno degli oppioidi più collaudati dopo la morfina. Malgrado le affinità con la morfina, l'idromorfone presenta alcune peculiarità riguardanti il metabolismo. Questo oppioide infatti non produce un metabolita attivo ad azione analgesica come la M6G, ma i suoi metaboliti sono in grado di accumularsi in presenza di una ridotta funzionalità renale, con possibili effetti neurotossici. Lo steady state per questo farmaco viene raggiunto in circa 3 giorni.

6.4.3.OSSICODONE

L'ossicodone presenta una limitata liposolubilità, simile a quella della morfina ed un legame proteico di poco superiore. È un agonista μ con un'affinità inferiore rispetto alla morfina e al metadone e sembra avere anche una certa affinità per i recettori κ . La biodisponibilità per via orale è più elevata della morfina (circa il 60%) e subisce un importante effetto di primo passaggio epatico venendo metabolizzato dal CYP2D6 a ossimorfone e norossicodone. La concentrazione massima viene raggiunta dopo 1,3 ore con la forma a immediato rilascio e dopo 2,5 ore con la somministrazione a rilascio prolungato. In presenza di una clearance renale ridotta l'ossicodone e i suoi metaboliti vengono eliminati più lentamente. Una riduzione della funzione epatica comporta picchi di concentrazione più elevati. Poiché un metabolita attivo come l'ossimorfone, seppur in minime quantità, può influenzare l'analgesia complessiva, una ridotta metabolizzazione a ossimorfone a opera di sostanze che inibiscono il CYP2D6, come la fluoxetina, possono ridurre l'analgesia o richiedere dosaggi maggiori. Il rapporto equianalgesico con la morfina è compreso tra 1,5 e 2 probabilmente in ragione della

maggiore biodisponibilità. In Italia esiste sotto forma di preparato a rilascio controllato a vari dosaggi (comprese da 5, 10, 20, 40, 80 mg ogni 12 ore) o combinato con paracetamolo a dosi fisse, sotto forma di compresse a immediato rilascio (da 5, 10, 20mg + 325mg paracetamolo). Il preparato a rilascio controllato viene assorbito in maniera bifasica, con un immediato assorbimento di circa il 35% della dose ed un assorbimento residuale del rimanente 65% in modo più rallentato. In alcuni studi è stata osservata una minore tendenza alla comparsa di prurito e allucinazioni rispetto alla morfina. È anche possibile un effetto sinergico con la morfina probabilmente per la diversa attività recettoriale. Si ritiene, per esempio, che offra una maggiore copertura dei recettori viscerali prevalentemente di tipo κ . Una importante innovazione è rappresentata dalla combinazione con il naloxone nella forma a rilascio prolungato, in quanto consente una maggior protezione dall'effetto costipante senza il rischio di picchi di naloxone, limitati appunto dal rilascio controllato (comprese da 5ossicodone+2,5mg naloxone; 10+5mg; 20+10mg). La stitichezza è uno dei più frequenti effetti collaterali degli oppioidi per il quale non si instaura tolleranza e per questo tale farmaco risulta una importante alternativa alla morfina per il dolore cronico severo. Occorre sottolineare che la dose massima giornaliera di questa formulazione è di 80mg di ossicodone e 40mg di naloxone poiché nel caso in cui dovesse rendersi necessario un maggior dosaggio di ossicodone il vantaggio sulla stipsi verrebbe ad annullarsi, non potendo aumentare oltre il naloxone.

6.4.4.BUPRENORFINA

È un ligando non selettivo per i recettori oppioidi che mostra elevata affinità per i μ , δ e κ con effetto variabile (agonista parziale dei μ e antagonista κ). La buprenorfina, pur essendo stata adoperata per decenni nel dolore cronico, non ha mai raggiunto la popolarità a causa delle modalità di somministrazione cui si faceva ricorso sino a qualche anno fa. La via sublinguale, infatti, era caratterizzata dal rapido assorbimento mucosale con conseguenti picchi plasmatici

che ne condizionavano la tollerabilità, particolarmente negli anziani. In ogni caso la disponibilità della somministrazione per via transdermica ne ha fortemente migliorato la prestazione, consentendo di mantenere costanti le concentrazioni plasmatiche, senza i picchi frequentemente responsabili della comparsa di effetti avversi. La biodisponibilità per via transdermica è elevata, circa il 60%. Inoltre presenta un'alta liposolubilità, simile a quella del fentanyl e un elevato legame proteico (96%). Le concentrazioni plasmatiche aumentano progressivamente con il numero di applicazioni per raggiungere una stabilità dopo la terza applicazione. La buprenorfina viene metabolizzata a norbuprenorfina prevalentemente dal citocromo CYP3A4 e quindi può presentare problematiche relative alle interazioni con i farmaci con lo stesso profilo citocromiale; è suggerita pertanto una certa prudenza con l'uso di antidepressivi, inibitori delle aminossidasi e sostanze attive sul SNC. La buprenorfina, una volta coniugata, viene ampiamente eliminata con la bile mentre l'eliminazione dei metaboliti avviene per via urinaria. I metaboliti della buprenorfina sono sostanze inattive, che pertanto non influenzano il dosaggio nei soggetti con un'attività renale compromessa e i pazienti in trattamento dialitico non richiedono modificazioni del dosaggio tra le sedute. Inoltre, in alcuni studi è stata osservata un buon profilo di tollerabilità, con una limitata incidenza di costipazione, anche se gli studi di confronto con altri oppioidi sono pochi. Un'altra caratteristica è la limitata possibilità di depressione respiratoria con dosi crescenti rispetto ad altri oppioidi (Dahan et al., 2006). Alcuni lavori suggerirebbero una minore tendenza alla tolleranza e una certa efficacia nel dolore neuropatico. Come fin qui illustrato, la via preferenziale per tale farmaco è quella transdermica (cerotto da 35; 52,5 e 70 µg/h da sostituire ogni tre giorni). Tale via di somministrazione, che risulta avere un'ottima tollerabilità, permette di tagliare il cerotto e modulare la posologia in base alle esigenze, valutando il rapporto rischi/benefici. Inoltre essa rende possibile l'associazione con altri oppioidi, FANS e paracetamolo. È consigliabile iniziare con un dosaggio di 17,5 µg/h (mezzo cerotto) o con 35 µg/h. In generale la via transdermica presenta indubbi vantaggi, quali l'indipendenza dalla

capacità di assorbimento intestinale e dall'assunzione di cibo, è somministrabile a pazienti che presentano difficoltà nella deglutizione o disturbi gastrointestinali, presenta un rilascio protratto e quindi la possibilità di un maggior intervallo tra le somministrazioni ed infine una maggiore compliance. Altra possibile via è quella sublinguale (comprese da 0,2mg) poco usata e quella parenterale (fiale da 0,3mg).

6.4.5.FENTANYL

Agonista selettivo dei recettori μ , il Fentanyl è circa 80-100 volte più potente della morfina. Ha azione rapida (1-2 ore) ed emivita breve ($T_{1/2}$ 2-3 ore) essendo metabolizzato rapidamente a livello del fegato e rapidamente escreto per via renale. Ha effetti simili a quelli della morfina quali tolleranza, dipendenza, depressione respiratoria e sedazione (che può essere sfruttata nell'induzione di anestesi di breve durata) ma non ha effetti sul sistema cardiovascolare, non inibisce la diuresi e nel complesso presenta un indice terapeutico più elevato di quello della morfina. Grazie alla sua elevata liposolubilità, una delle vie più utilizzate nel trattamento del dolore cronico è quella transdermica, mediante l'utilizzo di cerotto, che permette di ottenere una durata d' azione prolungata. Le formule disponibili in Italia sono cerotti da 12; 25; 50; 75; 100 $\mu\text{g/h}$ da cambiare ogni 72 ore. Il passaggio del principio attivo avviene per diffusione passiva, grazie ad un gradiente di concentrazione tra il contenuto del cerotto e la cute. È stata osservata una biodisponibilità del 90% e questo alto valore suggerisce che il farmaco non sia degradato dalla flora o dal metabolismo cutanei. Lo steady state viene raggiunto dopo 16-24 ore. Un aumento della temperatura corporea sopra i 40 gradi o un' esposizione solare prolungata ai raggi solari possono aumentare in modo significativo l'assorbimento e indurre un sovradosaggio. Rimane da chiarire l'efficacia del fentanyl transdermico nei pazienti terminali, che possono presentare alcune variabili come lo scarso flusso periferico o una perdita della termoregolazione. Il farmaco viene metabolizzato nel fegato ad opera del CYP3A4 a metaboliti privi di attività clinica. Gli inibitori di tale citocromo, come gli

antifungini, possono influenzare il metabolismo del fentanyl e aumentarne le concentrazioni plasmatiche. La rifampicina invece accelera il metabolismo, riducendone l'efficacia. L'escrezione del fentanyl e dei suoi metaboliti avviene per via urinaria e risulta più prolungata (anche per 27-35 ore dopo la rimozione del cerotto) rispetto alla somministrazione per via parenterale. Tale fenomeno è attribuito alla lenta dismissione del farmaco, accumulatosi nel deposito sottocutaneo. Il fentanyl transdermico offre il vantaggio della somministrazione continua di un oppioide forte per una via non invasiva e la possibilità di assunzione anche in quei pazienti che presentano difficoltà nella deglutizione o con compromissione del tratto gastro- intestinale. L'immodificabilità del dosaggio per la durata prevista del cerotto nella fase di titolazione può richiedere un uso maggiore di oppioidi al bisogno. Un dato importante è che il fentanyl sembrerebbe avere un minore effetto sulla costipazione rispetto alla morfina, sia per la via di somministrazione, sia per l'elevata liposolubilità (Donner et al, 1996). Il fentanyl è anche largamente usato mediante formulazioni a rapido rilascio per le esacerbazioni transitorie del dolore o BTP. Abbiamo a disposizione varie alternative. La via transmurale rappresenta una delle più recenti innovazioni per la somministrazione di oppioidi. Tale via consente il passaggio rapido di sostanze nel circolo sistemico, saltando il circolo enterico e accelerando la comparsa dell'effetto terapeutico. La bocca presenta varie regioni adatte per una somministrazione transmurale: la più nota è quella sublinguale, che presenta anche la maggior capacità di assorbimento; vi sono poi le aree comprese nel vestibolo buccale, la guancia, e la gengiva. La regione sublinguale è ricca di vasi linfatici e sanguigni e quindi permette un rapido e diretto assorbimento nella circolazione sistemica, evitando l'effetto di primo passaggio epatico. Il fentanyl rappresenta una delle sostanze più usate a tale scopo in virtù delle sue caratteristiche quali basso grado di ionizzazione e notevole liposolubilità. Il picco viene raggiunto dopo circa 20-30 minuti ma la percezione dell'effetto clinico è abbastanza precoce (10 minuti). L'analgesia persiste per circa due ore con un'emivita di eliminazione di circa sei, simile a quella per via endovenosa, testimoniando l'assenza di

stoccaggio mucosale a differenza di quanto avviene per la via trans dermica. La presenza di xerostomia può ridurre fortemente l'assorbimento. Di seguito sono elencate le formulazioni attualmente disponibili:

- compresse sublinguali 100, 200, 300, 400, 600µg al massimo ogni quattro ore
- compresse orosolubili 100, 200, 400, 600, 800µg con lo stesso intervallo
- compressa transmucosale con applicatore 200, 400, 600, 800, 1200, 1600µg con lo stesso intervallo

La via nasale risulta una importante alternativa per il BTP in quanto offre una superficie ben vascolarizzata con un abbondante drenaggio venoso con una biodisponibilità superiore a quella transmucosale orale ed un inizio d'azione più rapido (5 minuti). Ogni puff dello spray nasale a base di fentanyl eroga 100 o 400µg. Tale farmaco include tra gli eccipienti la pectina che determina, una volta avvenuta la nebulizzazione, la formazione di un gel sulla mucosa nasale, da cui il principio attivo si diffonde. Questo assorbimento modulato limita il picco di concentrazione plasmatica, consentendo però di raggiungerlo rapidamente. È possibile erogare 1 puff per narice, ma non più d'uno a narice proprio per la presenza della pectina che limiterebbe l'assorbimento del fentanyl.

6.4.6.TAPENTADOLO

È un analgesico oppioide di classe 2, indicato per la terapia del dolore cronico moderato-severo. Possiede due meccanismi d'azione: è un agonista dei recettori μ e inibitore della ricaptazione della noradrenalina. Differisce dai classici oppioidi sotto vari punti di vista. Primo, la sua affinità per i recettori μ è moderata, se confrontata con quella dei tradizionali agonisti come morfina e ossicodone, circa 18 volte inferiore. In secondo luogo, presenta un ulteriore meccanismo d'azione non oppioide che contribuisce all'analgesia. Di conseguenza,

la minore attività oppiacea non corrisponde ad una minore attività analgesica tanto che il rapporto equianalgesico tra tapentadolo e morfina risulta essere 2,5:1. La noradrenalina gioca un ruolo importante nella trasmissione del segnale nocicettivo perché fa parte delle vie inibitorie discendenti, quindi l'inibizione del suo reuptake contribuisce ad un effetto analgesico, specialmente nel dolore di origine neuropatica. Viene somministrato per via orale sotto forma di compresse a rilascio prolungato (Palexia 50, 100, 150, 200, 250mg). Il tapentadolo esercita i suoi effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo e questa caratteristica lo rende adatto anche in pazienti con insufficienza renale ed epatica. La biodisponibilità dopo somministrazione singola risulta essere del 32%, a causa di un esteso metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni sieriche massime si osservano tra le 3 e le 6 ore dopo somministrazione di compresse a rilascio prolungato. Il legame con le proteine è basso, circa il 20%. Subisce un esteso metabolismo, circa il 97% della molecola, ad opera principalmente dell'uridina difosfatoglucuroniltransferasi (UGT). L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente per via renale. Gli effetti indesiderati più frequentemente riscontrati sono nausea, vertigini, stipsi, cefalea, e sonnolenza ma sono di solito di entità lieve o moderata.

6.4.7.CODEINA

La codeina è un oppioide adoperato per il dolore lieve-moderato (secondo gradino dell'OMS) e presenta una potenza pari a circa un decimo di quella della morfina, avendo una scarsa affinità per i recettori μ . La potenza della codeina sembra esaurirsi oltre i 180-240mg per la prevalenza degli effetti collaterali. Viene principalmente somministrata per via orale e adoperata in associazione con non oppioidi come il paracetamolo (500mg paracetamolo, 30mg codeina). È quasi totalmente assorbita dal tratto gastroenterico con una biodisponibilità dell'80%. Viene eliminata quasi totalmente attraverso il metabolismo epatico e solo una

piccola parte immodificata con le urine. A livello epatico viene per la maggior parte glucuronata e in piccola percentuale trasformata dal citocromo CYP2D6 a morfina. Il grado di analgesia prodotto sembra quindi dipendere dalla capacità di formare morfina e questo porta ad una grande variabilità interindividuale nella risposta a tale farmaco. Oltre che dagli effetti analgesici la codeina è caratterizzata da effetti antitussigeni e antidiarroici.

6.4.8. TRAMADOLO

Il tramadolo è un debole agonista dei recettori μ ma ha anche la funzione di inibire la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, aumentando gli effetti inibitori sulla trasmissione dolorosa a livello midollare. Il tramadolo non va incontro a tolleranza, non causa dipendenza ed ha un buon profilo di tollerabilità in quanto è meno attivo della codeina e della morfina sui centri respiratori e produce minor effetti collaterali a livello gastrointestinale. Presenta notevole flessibilità in quanto è possibile somministrarlo per os, per via parenterale, epidurale, transmurale e a vari dosaggi. L'assorbimento orale è elevato e la biodisponibilità è del 70-80% a seguito di un effetto di primo passaggio. Entra in azione rapidamente, agisce per più di 6 ore, è demetilato dal CYP2D6 a livello epatico ed il metabolita è attivo per circa 8 ore. Poiché il CYP2D6 è caratterizzato da un notevole polimorfismo genetico, il profilo metabolico interindividuale è molto variabile così come l'effetto. Le interazioni più frequentemente riportate sono quelle con la cimetidina e la carbamazepina. Il tramadolo è considerato un analgesico di potenza medio-bassa, con dose massima giornaliera di 400mg, privo di molte delle limitazioni degli analgesici oppioidi (indicato in molte situazioni tra cui anche il travaglio da parto).

6.4.9. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Le decisioni terapeutiche per il trattamento del dolore oncologico, così come qualsiasi altra forma di dolore, devono essere precedute oltre che da un'attenta valutazione dell'intensità del

dolore stesso, del farmaco più idoneo e della sua posologia anche dalla scelta della più adeguata via di somministrazione in base al tipo di paziente e alle eventuali comorbidità presenti. Le opzioni che abbiamo a disposizione sono:

- Via orale: tale via rappresenta la scelta più frequente in quanto efficace, semplice, ben tollerata e a basso costo. Inoltre la possibilità di preparazioni a lento rilascio permette di ottenere un buon controllo del dolore con un numero basso di somministrazioni. Le cause che più frequentemente richiedono la sospensione della via orale sono correlate alle condizioni cliniche del paziente, alla presenza di importanti effetti collaterali, alla necessità di somministrare, attraverso questa via, dosi molto elevate di farmaco, che ne rendono meno agevole e più onerosa l'assunzione.
- Via transdermica: tale via, per la sua semplicità e per la non invasività, è considerata una valida alternativa alla via orale e consiste in cerotti che permettono un rilascio continuo del principio attivo attraverso la cute, in tempi e concentrazioni controllate. I farmaci transdermici sono per definizione ad alta liposolubilità e, in quanto tali, producono una minore tendenza alla costipazione. L'enorme vantaggio risiede nella possibilità di somministrare oppioidi a pazienti il cui transito orale è impedito da vomito, occlusione intestinale, disfagia o mucositi, per esempio da radioterapia. Tra gli svantaggi, occorre fare presente il fatto che sono necessarie circa 15 ore per ottenere una concentrazione plasmatica adeguata e non sono possibili aggiustamenti rapidi della posologia e questo rappresenta un limite nelle fasi di titolazione. I fattori che influenzano l'assorbimento transdermico sono l'integrità della cute, l'età del paziente e le differenze etniche. Gli effetti indesiderati correlati a tale via di somministrazione, per le colle usate per far aderire il cerotto, sono l'eritema e il prurito ma sono presenti solo nel 2-5% dei pazienti. I farmaci utilizzati sono il fentanyl e la buprenorfina.

- Via transmucosale: la somministrazione in questo caso comprende la mucosa orale, quella nasale e quella rettale. Per quanto riguarda la mucosa orale, il farmaco può essere posto sotto la lingua (via sublinguale), tra le gengive e le guance (via buccale) o tra le gengive e le labbra (via gengivale). La ricca rete linfatica ed ematica presente in queste regioni favorisce l'assorbimento rapido direttamente nel circolo sistemico evitando l'effetto di primo passaggio epatico e quindi tale via risulta particolarmente indicata nelle esacerbazioni transitorie del dolore o BTP. Oppioidi maggiormente liposolubili, come il fentanyl, vengono assorbiti più facilmente attraverso la mucosa orale rispetto a farmaci idrosolubili come la morfina. Inoltre il fentanyl possiede una breve durata d'azione e ciò lo rende particolarmente adatto nel trattamento del dolore acuto incidente. Un altro farmaco che può essere utilizzato con tale via è la buprenorfina. Oltre alla mucosa orale è possibile somministrare oppioidi per via transmucosale anche attraverso la mucosa nasale. Essa offre una superficie altamente vascolarizzata che facilita un rapido assorbimento delle sostanze e il loro passaggio direttamente nel circolo sistemico. Il farmaco utilizzato per tale via è ancora una volta il fentanyl (Pecfent) e la biodisponibilità in questo caso è superiore (70%) con un inizio d'azione molto rapido, all'incirca 5 minuti. Un dosaggio di 50µg di fentanyl, corrispondente ad un puff nasale è considerato equivalente di 200µg di fentanyl somministrato attraverso la mucosa orale con un picco in quest'ultimo caso più tardivo, dopo 20-30 minuti, più rapido per la via sublinguale. Per quanto riguarda la mucosa rettale, la biodisponibilità degli oppioidi presenta notevole variabilità, essendo l'assorbimento influenzato in questo caso da molteplici fattori quali stipsi, diarrea, flogosi. Inoltre, a causa del complesso sistema di drenaggio venoso non è possibile predire quanto farmaco passerà nel sistema portale, subendo l'effetto di primo passaggio epatico, e quanto invece entrerà direttamente nella circolazione sistemica. Pertanto, gli esiti risultano totalmente imprevedibili. Per questo motivo e per la scarsa

compliance del paziente nell'utilizzo di tale via in modo cronico, la rendono quella meno utilizzata.

- Via intramuscolare: tale via risulta essere scomoda e poco praticabile nell'uso cronico e pertanto non viene utilizzata.
- Via endovenosa: permette un assorbimento sistemico completo e il conseguimento rapido dell'analgesia. Naturalmente anche gli effetti collaterali possono comparire con la medesima tempistica. La somministrazione di oppioidi per via endovenosa, a boli singoli o ripetuti, è la metodica più efficace per il controllo del dolore acuto, mentre per il dolore cronico può essere effettuata tramite un'infusione continua attraverso un CVC a lunga permanenza ma di certo non rappresenta la metodica ottimale. Il picco dell'analgesia dipende dalle caratteristiche di liposolubilità del farmaco utilizzato, che condiziona il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Il fentanyl, ad esempio, presenta un picco in pochi minuti rispetto alla morfina il cui picco viene raggiunto in 15-20 minuti. Nonostante il picco della morfina sia più tardivo, l'effetto può essere percepito anche dopo pochi minuti e questo fenomeno è dovuto allo scarto di tempo tra l'analgesia indotta grazie ai recettori periferici e il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica più rallentato in quanto idrosolubile. In pazienti ospedalizzati con dolore severo possono rendersi necessari boli endovenosi ripetuti seguiti da un'infusione continua, calcolata sulla dose moltiplicata, a seconda dell'emivita del farmaco, per ottenere la dose giornaliera. Nel caso della morfina, ad esempio, la cui emivita è all'incirca di quattro ore, la dose con cui riusciamo a controllare il dolore in quel determinato paziente viene moltiplicata per sei. In contesti diversi da quello ospedaliero, però, la via endovenosa periferica comporta un maggior carico infermieristico e la necessità di sostituire frequentemente l'accesso venoso. È molto diffuso il timore della depressione respiratoria indotta dalla somministrazione di morfina per via endovenosa ma è stato ampiamente dimostrato che la presenza stessa

di dolore ne rappresenta un acclarato antagonista (Borgbjerg et al., 1996). Ciononostante, in pazienti vergini da oppioidi, come quelli trattati per il dolore postoperatorio, o in quelli in cui il dosaggio di base non è ben stabilito occorre notevole precauzione.

- Via sottocutanea: Tenendo conto delle difficoltà di gestione e la necessità di mantenere un accesso venoso continuo, la via endovenosa è poco adatta per trattamenti al di fuori dell'ambito ospedaliero. L'infusione continua per via sottocutanea ha permesso di superare questi inconvenienti e viene oggi considerata la via parenterale di scelta nel dolore neoplastico. Il tessuto sottocutaneo è riccamente vascolarizzato e rappresenta pertanto un'attendibile fonte di assorbimento, con una variabilità individuale nella biodisponibilità del farmaco ridotta rispetto alla via orale ed inoltre abbastanza elevata, vicina a quella per via endovenosa. Per questo tipo di somministrazione sono disponibili pompe di vario genere (elastomeriche monouso, "syringe driver", pompe peristaltiche e elettroniche) e si differenziano per la possibilità di boli aggiuntivi da parte del paziente (PCA o patient controlled analgesia), capacità del serbatoio e quindi autonomia (1-7 giorni), possibilità di programmare l'infusione, la frequenza e l'entità dei boli. L'infusione dei farmaci viene effettuata mediante aghi a farfalla di calibro sottile (23-25 G) posizionati nel tessuto sottocutaneo della regione toracica o addominale. Tale via di somministrazione è controindicata in presenza di edemi generalizzati, insufficienza del circolo periferico e cachessia per l'assenza di tessuto sottocutaneo sufficiente. Gli effetti indesiderati legati a tale via di somministrazione sono l'irritazione cutanea, eritemi e l'indurimento della cute. Gli oppioidi più utilizzati per questo tipo di trattamento sono la morfina, l'idromorfone e il fentanyl.
- Via spinale: le infusioni intraspinali (per via epidurale o intratecale) vengono usate in pazienti che non possono tollerare oppioidi sistemici a causa di intollerabili effetti

collaterali o in pazienti che richiedono ampie dosi di oppioide sistemico (es. più elevate di 20mg per ora di equivalenti sistemici della morfina). Nel caso dell'analgesia epidurale, il farmaco viene introdotto in uno spazio normalmente occupato da grasso e vene dove, grazie alla diffusione attraverso la dura madre, esercita un effetto neuroassiale, non esponendo il midollo al contatto diretto con la sostanza. L'effetto, però, è prodotto anche dal contatto con le radici spinali, che attraversano lo spazio peridurale, in particolare quando si usano gli anestetici locali. Per quanto riguarda invece la via intratecale, il farmaco viene introdotto nel liquor, venendo quindi a contatto con il midollo spinale e le sue radici. Tale via è anche detta "subaracnoidea". Infusioni con tali vie possono avvalersi di cateteri spinali tunnellizzati a livello del sottocute, con port per iniezione sottocutanea o pompe impiantabili, programmabili manualmente o elettricamente. I cateteri esternalizzati, invece, sono a rischio di complicanze maggiori quali meningiti, dislocamento del catetere stesso e fistole. La via intratecale è considerata più efficiente del rilascio per via epidurale per il trattamento del dolore da cancro refrattario. I vantaggi potenziali della somministrazione per via intratecale includono una migliore distribuzione del farmaco al sito bersaglio ed un maggiore sollievo dal dolore con dosi minori (Sjoberg et al., 1991). D'altra parte l'entità delle complicanze meccaniche (ostruzione e dislocazione del catetere) è più elevata con la via epidurale (Crul et al., 1991). La migliore applicazione per la via intratecale appare essere per i pazienti con dolore nocicettivo o viscerale localizzato nella parte inferiore del corpo che abbiano sperimentato un qualche sollievo del dolore con oppioidi sistemici (Fitzgibbon, 2001). Le sindromi difficili da trattare con oppioidi sistemici, come il dolore incidente, il dolore neuropatico e o le lesioni cutanee, sono ugualmente difficili da trattare con oppioidi per via intratecale (Mercadante, 2007). Va comunque fatto presente che la somministrazione spinale di farmaci presenta un rischio intrinseco di neurotossicità

non solo legato alle possibili lesioni traumatiche da ago o da catetere, ma anche correlato all'introduzione di sostanze a tale livello. È importante ricordare inoltre che la presenza di metastasi epidurali occupanti spazio possono aumentare l'intensità della stimolazione nocicettiva e ostacolare la diffusione dei farmaci nelle radici nervose e nel midollo spinale, riducendo così l'efficacia del trattamento del dolore per via intraspinale. Di seguito vengono illustrati i principali farmaci utilizzati con tale via di somministrazione. I farmaci di prima linea sono la morfina, l'idromorfone e di più recente scoperta lo ziconotide (non oppioide). Generalmente le pompe vengono caricate con farmaci dotati di diverso meccanismo d'azione per massimizzare l'analgesia e ridurre gli effetti collaterali. In presenza di effetti collaterali o scarsa analgesia con l'incremento del dosaggio, si raccomanda la sostituzione dell'oppioide o il passaggio alla seconda linea che consiste nell'aggiunta dell'anestetico locale, come la bupivacaina, e adiuvanti come la clonidina, all'oppioide. Questi sono particolarmente raccomandati nel caso di dolore neuropatico. La terza linea prevede, invece, il fentanyl, la neostigmina, il midazolam e la ketamina. Gli effetti degli oppioidi mediante somministrazione intratecale risultano dall'azione combinata degli effetti locali sui recettori a livello midollare, di quelli a livello sovraspinale per trasporto rostrale lungo la via liquorale e degli effetti centrali e periferici a seguito del riassorbimento vascolare. La morfina rappresenta il farmaco di scelta e viene utilizzato con un rapporto di conversione di 1:300 con la via orale. Gli effetti collaterali sono gli stessi osservati con la somministrazione sistemica di oppioidi ed in particolare la ritenzione urinaria e il prurito sembrano essere più specifici della via spinale. Sono stati riportati, inoltre, numerosi casi di granulomi alla punta del catetere, in particolare con l'uso di morfina, in relazione alla durata di trattamento, alle dosi e alla concentrazione del farmaco, e potenzialmente alla sede del posizionamento del catetere (meno probabile a livello lombare). Tale evenienza sembra meno probabile

con l'uso di idromorfone anche se le ragioni non sono ben note (Hussenbush, 2002).

Per quanto riguarda gli anestetici locali, essi producono un blocco reversibile dei canali del sodio, limitando la trasmissione degli impulsi periferici. Hanno un effetto sinergico positivo con gli oppioidi e risultano utili in quanto, potendo con essi ridurre i dosaggi degli oppioidi, ne minimizzano gli effetti collaterali. La clonidina, molto utilizzata, è un agonista adrenergico α_2 e inibisce la trasmissione dolorosa legando recettori pre e post sinaptici degli afferenti nocicettivi a livello delle corna dorsali del midollo, fornendo un'analgesia selettiva. Per tale motivo, la clonidina risulta un analgesico efficace quando somministrato per via intraspinale ma risulta un analgesico assai debole quando somministrato per via sistemica. Essa è abbastanza sicura in termini di neurotossicità. Pur essendo dotata di capacità analgesiche intrinseche, generalmente viene associata alla morfina e agli anestetici locali per migliorare l'analgesia, aumentandone la durata e la qualità e, nel caso degli anestetici locali, anche il blocco motorio. Nel dolore da cancro si è dimostrata efficace in particolare in presenza di dolore neuropatico. La neostigmina produce analgesia a livello midollare in quanto meccanismi colinergici, a questo livello, sono coinvolti nel controllo degli stimoli nocicettivi. Lo ziconotide è un analogo sintetico di un ω -cono peptide isolato nel veleno di una lumaca marina, *Conus Magus*, che lo utilizza per immobilizzare le prede. Questo farmaco blocca i canali del calcio di tipo N e inibisce il rilascio di neurotrasmettitori (compresa la sostanza P) nei neuroni nocicettivi a livello spinale. Viene usato esclusivamente per via intratecale, da solo o in associazione con oppioidi e/o clonidina. Non determina tolleranza e fornisce un effetto sinergico con gli altri farmaci, evitandone il ricorso a dosi elevate e riducendone pertanto la tossicità. Per quanto riguarda gli effetti collaterali sono stati riscontrati giramenti di testa, stato confusionale, atassia, nausea, sonnolenza ma soprattutto è da tener presente che in alcuni pazienti si sono verificati gravi sintomi psichiatrici, quali allucinazioni, reazioni

paranoidi, delirio, psicosi e reazioni maniacali in particolare con le dosi più elevate e incrementi rapidi. Pertanto lo ziconotide è controindicato in pazienti con storia di psicosi.

6.4.10.TITOLAZIONE

L'inizio della terapia con oppioidi rappresenta una fase molto delicata in cui occorre bilanciare le esigenze di un rapido controllo del dolore con la comparsa di effetti collaterali. Come precedentemente illustrato, la scelta dovrebbe essere orientata sui dosaggi a seconda dell'intensità del dolore e sui farmaci a disposizione piuttosto che su una rigida nomenclatura di potenza. Inoltre la somministrazione di farmaci al bisogno rimane indispensabile poiché è impossibile conoscere a priori il dosaggio ottimale individuale e in ogni caso gli incrementi di dosaggio vanno fatti gradualmente. Per poter prendere decisioni terapeutiche è importante effettuare una valutazione iniziale del paziente che solitamente consiste di quattro punti fondamentali:

- Intensità del dolore
- Anamnesi analgesica. La variabilità nella risposta agli oppioidi è ben documentata e alcuni pazienti possono rispondere con un secondo tipo di oppioide dopo che il primo sia risultato inefficace o abbia prodotto effetti collaterali inaccettabili.
- Precedente uso di oppioidi. I pazienti naive da oppioidi richiederanno dosi inferiori rispetto ai pazienti che hanno già sviluppato tolleranza ai loro effetti analgesici e in ogni caso risulta importante valutare le precedenti risposte positive al tipo di oppioide utilizzato in precedenza perché risulterà più probabilmente efficace un oppioide dello stesso tipo nello stesso paziente.
- Condizioni preesistenti. Alcune situazioni di comorbidità possono influenzare la scelta di un oppioide e il dosaggio da utilizzare. L'insufficienza renale condiziona l'uso di morfina in termini di prevedibilità di effetti e rischi e più in generale sarà necessario

preferire dosaggi inferiori per i farmaci escreti per via renale. La presenza di vomito, l'indisponibilità per via orale o la presenza di importanti resezioni intestinali che limitano l'assorbimento dovrà far propendere per l'uso di vie di somministrazione diverse da quella orale come il tipo transdermico, sublinguale, parenterale o quello intratecale.

6.4.11.SWITCHING

Spesso, il trattamento del dolore può comunque non risultare efficace e i margini per proseguire con lo stesso oppioide possono risultare non sufficienti, in quanto, in tal caso, gli effetti collaterali prevarrebbero sugli effetti analgesici. In tal caso, si potrebbe far fronte agli effetti collaterali con l'uso di farmaci sintomatici, ma questo non è sempre possibile. Inoltre, sarebbe necessario indagare la possibilità che sia insorta, dopo un uso prolungato, una tolleranza al principio attivo. In tutti questi casi, bisogna prendere in considerazione la sostituzione dell'oppioide e/o della via di somministrazione, che ormai è un approccio sempre più adoperato, superando l'antico concetto della non responsività generale agli oppioidi quando il trattamento risulta inefficace. Questo metodo si basa sul concetto, ormai universalmente accettato, per cui i farmaci oppioidi sono solo apparentemente simili, ma in realtà possono produrre effetti molto diversi negli individui, legandosi con diversa affinità ai vari recettori ed essendo presenti, nella popolazione generale, concentrazioni e distribuzione differenti dei recettori stessi. Infatti gli oppioidi presentano una farmacodinamica sostanzialmente differente fra gli individui. La somministrazione prolungata di oppioidi produce tolleranza e quindi la necessità di aumentare il dosaggio per mantenere lo stesso livello di analgesia. Questo, però, non risulta indolore in quanto produce inevitabilmente una maggiore propensione a sviluppare effetti collaterali. Lo sviluppo della tolleranza può avvenire per fenomeni che riguardano la farmacocinetica o più frequentemente sono legati ad un adattamento a livello

recettoriale. Tuttavia l'aspetto della tolleranza può rappresentare anche un vantaggio quando riguarda gli effetti collaterali, soprattutto il senso di sbandamento o la nausea che possono regredire dopo le prime somministrazioni, cosa che non accade invece con la stipsi. La variabilità della comparsa di tolleranza tra due oppioidi differenti è definita tolleranza asimmetrica e questo si traduce nel fatto che, pur somministrando dosi equivalenti di due farmaci oppioidi, spesso abbiamo effetti differenti. Tale fenomeno è dovuto ad una differente dinamica recettoriale per ogni oppioide, in termini di affinità, di distribuzione, di attività intrinseca e di tendenza a produrre internalizzazione, probabilmente dipendenti da una variabilità interindividuale geneticamente determinata (Mercadante, 1999). Per generare un effetto, è necessario che un oppioide occupi un certo numero di recettori, fenomeno detto "frazione di occupazione", che è inversamente proporzionale all'attività intrinseca dell'oppioide stesso. La quantità di recettori che restano disponibili funge da riserva recettoriale e maggiore è tale riserva, minore sarà la propensione a sviluppare tolleranza. Un agonista a bassa attività intrinseca, come la morfina, deve occupare molti recettori, con maggiore propensione a sviluppare tolleranza, rispetto ad agonisti efficaci come il fentanyl. Vari fattori possono interferire con la risposta analgesica: la progressione della malattia, la tendenza a sviluppare effetti collaterali, la tipologia e i meccanismi del dolore, la presenza di metaboliti attivi o tossici, fattori farmacocinetici e farmacodinamici e quelli individuali di tipo genetico. La comparsa di effetti collaterali importanti come quelli centrali, quali la confusione, rappresentano un'indicazione primaria per la sostituzione dell'oppioide. Va inoltre tenuta presente l'eventualità della comparsa dell'iperalgia oppioido-indotta, fenomeno dovuto alla somministrazione prolungata di oppioidi per cui l'oppioide stesso diventa causa del dolore. Si differenzia dal fenomeno della tolleranza in quanto non può essere superata dall'incremento dei dosaggi che anzi causa maggiore dolore ed è dovuta ad uno stato di sensibilizzazione nocicettiva a livello centrale. In questo caso è consigliata la sospensione

del farmaco. Lo switching consiste nella sostituzione della via di somministrazione o nella sostituzione dell'oppioide. La via di somministrazione più pratica, con cui solitamente si inizia un trattamento con oppioidi, è quella orale, ma quando si presentano le condizioni per cui essa diventa impraticabile, come ad esempio il vomito o un minor controllo della deglutizione, sarà necessario sostituirla con un'altra via, stando attenti ai rapporti di equivalenza. Quando, invece, insorgono importanti effetti collaterali o il dolore risulta non adeguatamente controllato, nonostante gli incrementi dei dosaggi, è consigliabile la sostituzione dell'oppioide. Infatti, ogni soggetto presenta una risposta differente agli oppioidi, potendo tollerarne alcuni e, al contrario, non rispondendo efficacemente ad altri. Nella conversione ad oppioide diverso è molto importante valutare i rapporti di equianalgesia. Quando la sostituzione riguarda il fentanyl, poiché tale sostanza è utilizzata preferenzialmente per via transdermica, si effettua un doppio passaggio. Pertanto, in rapporto alle caratteristiche farmacocinetiche, l'applicazione del cerotto dovrebbe avvenire contemporaneamente all'ultima somministrazione di un preparato a rilascio prolungato, consentendo comunque una copertura. Spesso con questo tipo di sostituzione si osserva un miglioramento del transito intestinale per la minore permeabilizzazione della sostanza a livello dei recettori intestinali, dovuta alla stessa via di somministrazione e alla liposolubilità del farmaco. È importante ricordare, infine, che nella pratica clinica i rapporti di conversione equianalgesica devono rappresentare un punto di riferimento, fermo restando, però, che ne rappresentano una approssimazione non tenendo conto delle differenze interindividuali nelle risposte ai singoli farmaci. Pertanto, è caldamente consigliato, in tale procedura, uno stretto follow-up per eventuali correzioni della posologia e per valutare la risposta al nuovo farmaco.

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadol orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

6.5.FARMACI PER IL DOLORE NEUROPATICO E ADIUVANTI

Il dolore neuropatico è caratterizzato da una notevole variabilità nel meccanismo della lesione e nella variabilità clinica. Tale considerazione è ancora più consistente nel dolore da cancro, nel quale esiste una mutabilità del quadro clinico in relazione alla progressione della malattia o agli interventi terapeutici.

Il dolore di tipo neuropatico presenta indicazione ad altri farmaci, oltre che agli oppioidi, ma l'associazione tra farmaci, pur essendo la norma nella pratica clinica, deve essere attentamente valutata per i possibili effetti collaterali additivi.

Per tale tipo di dolore sono indicati, in associazione agli oppioidi, i seguenti farmaci:

- Gli anticonvulsivanti. Sono i farmaci di prima linea per tale tipo di dolore ed in particolare i più utilizzati in questo ambito sono il Pregabalin e il Gabapentin, soprattutto per la loro tollerabilità e per l'assenza di interazioni farmacologiche con gli oppioidi. Agiscono inibendo i canali del calcio voltaggio dipendenti a livello midollare, con la conseguente prevenzione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. Sono notevolmente efficaci per i sintomi del dolore neuropatico quali allodinia, bruciore, iperalgesia etc.
- Antidepressivi triciclici. L'azione analgesica è dovuta a svariati meccanismi quali l'influenza sulle vie inibitorie discendenti a livello spinale, dovuta a mediatori come la serotonina e la noradrenalina, il reuptake degli stessi a livello sinaptico, l'effetto antilutammatergico e quello di inibizione sui canali del sodio. Tra i più usati in questa categoria ritroviamo l'amitriptilina e la duloxetina.
- Cannabinoidi. In particolare il Bedrocan è un farmaco a base di infiorescenze di cannabis sativa, a contenuto standardizzato di delta-9-THC e CBD, consigliato come decotto. I cannabinoidi si legano a recettori specifici CB1 e CB2, presenti ubiquitariamente, e svolgono l'azione analgesica a livello del SNC, mediante

l'inibizione di canali del calcio e la modulazione di neurotrasmettitori come il GABA e il glutammato. Hanno azione anche a livello di altri recettori centrali come quelli per le endorfine, per la serotonina, per la dopamina, le prostaglandine etc. Rappresentano una importante alternativa per il dolore resistente alla terapia con oppioidi o in quei pazienti che presentano eccessivi effetti collaterali con la “terapia standart” per i quali possono essere somministrati in monoterapia o in combinazione, mantenendo bassi i dosaggi degli altri farmaci. Infine, è importante ricordare che, anche se ad oggi non ci sono sufficienti studi a riguardo, possono risultare molto utili in pazienti, come quello oncologico, per gli effetti sull'appetito, sulla nausea e sul sonno.

- Clonidina. È un α_2 agonista con preminenti azioni centrali; l'effetto è legato alla riduzione centrale dell'attività simpatica, all'inibizione pre-sinaptica e post-sinaptica dei neuroni spinali e alla modulazione del sistema discendente inibitorio. Viene, però, quasi esclusivamente adoperata per via intratecale e l'effetto collaterale più importante è l'ipotensione.
- I **corticosteroidi** hanno principalmente attività antinfiammatoria e riducendo l'edema delle strutture nervose comportano effetto antalgico.

Il desametasone (16-24 mg/die) o il prednisone (40-100 mg/die) si possono aggiungere agli oppioidi per il trattamento del dolore nella plessopatia brachiale o lombosacrale.

Effetti indesiderati di una terapia corticosteroidica prolungata possono essere miopatia, iperglicemia, aumento di peso e disforia.

7. EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI E TERAPIA

Gli oppioidi rappresentano la pietra miliare nel trattamento del dolore cronico di tipo oncologico, benché il loro uso sia innegabilmente gravato da svariati effetti collaterali. Alcuni di questi, come la nausea e la sonnolenza, ma non la costipazione, diminuiscono o si autorisolvono con l'uso continuativo nel tempo. Come per l'efficacia, anche per la comparsa degli effetti indesiderati e la loro gravità esiste una notevole variabilità interindividuale, che risulta imprevedibile in quanto associata a numerosi fattori. Infatti, la diversa risposta clinica dipende non soltanto dai polimorfismi dei recettori degli oppioidi (solo per il recettore μ sono presenti più di cento varianti), ma anche dalle diverse varianti genetiche delle proteine di trasporto a livello della barriera ematoencefalica o dei canali presenti a livello delle giunzioni sinaptiche su cui tali farmaci agiscono o ancora, dalla diversa densità degli stessi recettori a livello centrale e periferico. È importante ricordare che è sempre necessario valutare la presenza di fattori aggravanti o influenti sull'insorgenza di tali effetti collaterali. Infatti, il paziente neoplastico è un paziente molto complesso, sottoposto spesso a politerapie e con problematiche derivanti non solo dal tumore primitivo, per cui la chemioterapia, la radioterapia, l'ipercalcemia da metastasi ossee, le alterazioni metaboliche ed ematologiche possono produrre spesso gli stessi effetti che considereremmo dovuti alla terapia con oppioidi. In generale, i momenti in cui più probabilmente compariranno gli effetti collaterali sono la fase di titolazione, prima cioè che si verifichi il fisiologico adattamento recettoriale, durante lo switching del farmaco o della via di somministrazione ed infine durante gli incrementi di dosaggio. Sebbene il carico di effetti collaterali dipenda in parte dall'adattamento idiosincrasico tra il paziente e il farmaco somministrato, esso è vincolato soprattutto dalla dose e dalla velocità con cui viene aumentata. Con rapidi incrementi di dose, la probabilità che un particolare effetto collaterale si verifichi aumenta, così come la severità dello stesso. Infatti, una terapia ottimale con oppioidi richiede un incremento accorto della dose, volto ad ottenere il miglior bilancio tra sollievo dal dolore ed effetti collaterali. Spesso i pazienti

tendono ad assumere oppioidi al bisogno senza una terapia di fondo ma l'uso intermittente del farmaco impedisce che si sviluppi la tolleranza agli effetti collaterali, che in questo modo non verranno mai ridotti. Vediamo di seguito i principali effetti indesiderati legati all'uso di oppioidi.

7.1.Tolleranza

Consiste nella riduzione dell'effetto terapeutico e nella necessità di aumentare il dosaggio a seguito della ripetuta somministrazione del farmaco. Esiste una tolleranza innata, legata alla sensibilità all'oppioide, geneticamente predeterminata e osservabile già alla prima somministrazione, e una tolleranza acquisita, a sua volta suddivisa in tolleranza farmacodinamica e tolleranza farmacocinetica. La tolleranza farmacodinamica riguarda l'adattamento recettoriale, in termini di densità, ovvero la desensibilizzazione dovuta all'internalizzazione dei recettori a seguito di ripetuti stimoli; la tolleranza farmacocinetica, invece, si riferisce alle variazioni nella distribuzione e nel metabolismo del farmaco. La tolleranza dipende dalla dose, dalla durata della somministrazione, dalla specificità recettoriale ed è reversibile. Occorre sottolineare, però, che nel dolore da cancro l'incremento dei dosaggi possono essere dovuti non solo al fenomeno della tolleranza, ma anche alla progressione della malattia e quindi anche della sintomatologia dolorosa (Mercadante, 2006). D'altra parte la tolleranza per gli effetti collaterali indotti dagli oppioidi si instaura rapidamente, con un'importante riduzione della frequenza e dell'entità di sintomi come la nausea e la sonnolenza. La costipazione viene ritenuta, invece, particolarmente resistente, anche se spesso esistono altre situazioni di comorbidità, come l'allettamento, la disidratazione, l'astenia, lo scarso apporto nutritivo che possono peggiorare il quadro.

7.2. Iperalgesia indotta da oppioidi

Numerosi studi hanno dimostrato come gli oppioidi possano produrre un'aumentata risposta agli stimoli dolorosi (iperlgesia) o dolore indotto da stimoli innocui (allodinia). Questo fenomeno viene osservato in situazioni sia acute che croniche, con elevate dosi di oppioidi. È stato dimostrato che i recettori eccitatori di tipo NMDA (attivati dal glutammato) giocano un ruolo fondamentale sia nella tolleranza che nella sensibilizzazione. Si pensa che, a seguito di ripetuti stimoli, si inneschino una serie di eventi intracellulari i quali portano alla rimozione del blocco degli ioni magnesio sul recettore NMDA e quindi ad uno stato di ipereccitazione. Pertanto, la riduzione dell'efficacia analgesica deve essere attentamente analizzata e non trattata subito con incrementi dei dosaggi che, qualora si trattasse di iperlgesia oppioide-indotta, risulterebbero solo dannosi.

7.3. Dipendenza e sindrome di astinenza

Innanzitutto occorre distinguere la dipendenza fisica da quella psicologica. La dipendenza fisica e la sindrome di astinenza compaiono quando, in seguito ad una brusca sospensione o riduzione della dose, o alla somministrazione di un antagonista, si evidenziano i tipici sintomi e segni da astinenza: agitazione, irritabilità, aumentata sensibilità al dolore, nausea, crampi addominali, mialgia, disforia, ansia, insonnia, sudorazione, tachicardia, diarrea, ipertensione, midriasi, febbre e rinorrea. Si tratta di un adattamento neurofisiologico conseguente ad alterazioni recettoriali, legate al fenomeno della tolleranza, e che si esplica con effetti opposti a quelli della sostanza in questione, a seguito di una brusca sospensione. Inoltre, durante la somministrazione cronica, si ha per compenso un aumento di catecolamine, per cui alla sospensione si avrà l'attivazione del sistema simpatico e parasimpatico con i sintomi sopra elencati. La dipendenza psicologica consiste, invece, nello stato di profondo disagio che l'individuo prova, in assenza della sostanza, e che porta a comportamenti compulsivi di ricerca (craving) ed abuso della stessa. Anche la dipendenza psicologica presenta delle basi

organiche, le quali risiedono nell'aumentata attività dopaminergica del sistema meso-limbico, che proietta al nucleus accumbens, alla corteccia pre-frontale e all'amigdala, inducendo comportamenti di rinforzo e coinvolgendo la memoria dell'esperienza positiva legata all'assunzione della sostanza. Il craving, il desiderio spasmodico della sostanza, coinvolge anche altri neurotrasmettitori come la serotonina. La dipendenza risulta quindi da complesse modificazioni neuronali e deriva quindi sia dall'assenza di piacere in mancanza del farmaco, sia dal disagio che l'astinenza provoca. Tali effetti collaterali stanno assumendo sempre più importanza a seguito del fenomeno di cronicizzazione della patologia oncologica: grazie ai nuovi farmaci e alle nuove tecniche diagnostico-terapeutiche si è verificato, per molte neoplasie, un aumento del tempo di sopravvivenza, per cui, in alcuni casi, la patologia oncologica potrebbe essere considerata una malattia cronica. Nonostante ciò, tali problematiche risultano ancora marginali nel paziente neoplastico, in quanto il dolore stesso rappresenta un'inibizione allo sviluppo di dipendenza. Fermo restando che debbano essere considerati alcuni fattori di rischio, quali precedenti anamnestici e comorbidità psichiatriche, il paziente neoplastico "a rischio" non può comunque essere escluso da un trattamento di supporto di tipo analgesico a base di oppioidi.

7.4.Stipsi

La costipazione è il più comune effetto collaterale legato all'uso cronico di oppioidi, con frequenza variabile, a seconda delle casistiche, dal 15% all'87%, contro una prevalenza nella popolazione generale che si aggira intorno al 10% (Pappagallo, 2001). Inoltre, dalla letteratura non si ricavano dati esaustivi circa valutazione e trattamento della stipsi, in carenza di studi di confronto fra le diverse categorie di lassativi o fra combinazioni degli stessi, e ancor più carenti sono i dati relativi al paziente oncologico in terapia con oppioidi. La costipazione è il passaggio, infrequente e difficoltoso, di scarse quantità di feci dure. La genesi della costipazione, nel paziente neoplastico, è multifattoriale. Le condizioni del paziente, la scarsa mobilitazione, lo stato di disidratazione, l'uso di farmaci come diuretici o anticolinergici

peggiorano il quadro. Gli oppioidi causano costipazione sia con meccanismi centrali che periferici. La complessa innervazione del tratto gastroenterico consta di un sistema interamente integrato nella parete del tubo digerente (sistema nervoso enterico-ENS), cui si aggiungono afferenze estrinseche (di tipo simpatico e parasimpatico) e vie discendenti centrali, intervenendo nella regolazione della motilità, dei toni sfinterici, delle secrezioni e del flusso ematico. In particolare la motilità è controllata dal plesso mioenterico, sito fra la muscolatura liscia longitudinale e circolare, che coordina l'attività contrattile e propulsiva grazie ad un delicato equilibrio fra neurotrasmettitori quali acetilcolina, noradrenalina e VIP. Gli oppioidi inibiscono il rilascio di questi trasmettitori, interferendo con i meccanismi suddetti. Recettori per oppiacei (μ , κ e δ) sono stati individuati nel tratto gastroenterico; in particolare recettori μ si riscontrano nei neuroni del plesso mioenterico e della sottomucosa, oltre che nella lamina propria. Quindi, a livello periferico agiscono sulla motilità (non solo intestinale, anche lo svuotamento gastrico è rallentato), sulle secrezioni e su fattori endocrini, a livello centrale hanno effetto sulle vie discendenti e del sistema nervoso autonomo. Il meccanismo centrale della stipsi è provato dal fatto che, anche con la sola somministrazione intratecale di morfina, l'effetto indesiderato può verificarsi, con entità non necessariamente correlata ai dosaggi (Brock, 2012). Diversamente da altri effetti collaterali la stipsi non va incontro a tolleranza, persistendo per tutta la durata della terapia con oppiacei. Occorre sottolineare, inoltre, che i farmaci transdermici, e, in generale quelli più liposolubili, presentano concentrazioni periferiche inferiori ai farmaci morfino-simili; pertanto, la costipazione è meno intensa con il fentanyl o la buprenorfina per via transdermica (Tassinari et al., 2008). Tuttavia, come già accennato, la costipazione nel paziente neoplastico può essere il risultato di svariate cause.

Tabella I. Cause comuni di costipazione in pazienti con malattia avanzata.

<ul style="list-style-type: none"> • Agenti farmacologici analgesici oppioidi, antiacidi, antiepilettici, 5-ht₃ antagonisti, antidepressivi, chemioterapici, ferro per somministrazione orale, ecc.
<ul style="list-style-type: none"> • Disordini metabolici disidratazione, ipercalcemia, ipokaliemia, uremia, diabete, ipotiroidismo
<ul style="list-style-type: none"> • Ipostonia, disordini neurologici miopatie, tumori cerebrali, compressione midollare, infiltrazione dei nervi sacrali, disfunzione autonoma
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie strutturali masse pelviche, fibrosi attinica, fissurazioni anali dolorose
<ul style="list-style-type: none"> • Anoressia ridotto apporto di cibo, liquidi, fibre
<ul style="list-style-type: none"> • Cause ambientali mancanza di privacy e comfort
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore associato alla defecazione dolore anorettale, dolore osseo o altro dolore non controllato
<ul style="list-style-type: none"> • Altri fattori età avanzata, inattività, ridotta mobilità, allettamento, depressione, sedazione

Profilassi e trattamento della stipsi: lassativi

Le varie sostanze ad azione lassativa, o purgativa o catartica, possono essere classificate in base al loro meccanismo d'azione in lassativi emollienti, lassativi di volume, lassativi osmotici e lassativi stimolanti, anche se, in alcuni casi, presentano effetti farmacologici multipli.

- **Lassativi emollienti o lubrificanti.** Ad esempio l'olio di vasellina, o paraffina liquida, dopo somministrazione orale, viene poco o nulla assorbito e agisce lubrificando e ammorbidendo le feci. È utile nei pazienti in cui andrebbero evitati sforzi durante la defecazione, come dopo chirurgia dell'addome, ma può determinare malassorbimento di vitamine liposolubili e irritazioni perianali, per cui si consiglia un uso non superiore alle due settimane.
- **Lassativi di volume o di massa (bulk producers).** Sono sostanze idrofiliche che risolvono la stitichezza aumentando la massa fecale e stimolando così la peristalsi. Si tratta di fibre vegetali (mucillagini, psillio, gomme vegetali, stercula), polisaccaridi

(policarbofili) o derivati della cellulosa (metil-, carbossimetil-cellulosa). Vengono in genere assunte con acqua, vanno incontro a fermentazione da parte della flora batterica intestinale e in questo modo producono gas, i quali, a loro volta, distendono la parete intestinale e stimolano movimenti propulsivi. L'azione lassativa non è pronta (12-24 ore o più); non sono indicati quando sussista il rischio di occlusione intestinale, evento che può paradossalmente essere causato dagli stessi prodotti in assenza di adeguato apporto di liquidi.

- **Lassativi osmotici.** Questi farmaci agiscono trattenendo liquidi nell'intestino, dal quale non vengono assorbiti, con un meccanismo osmotico e, con una distensione meccanica, facilitano la peristalsi. Comprendono composti salini (sali di magnesio e citrati sodici), il disaccaride lattulosio e polimeri di glicole etilenico o polietilenglicole quali il macrogol (Movicol). Le supposte o i clismi di glicerina presentano un duplice meccanismo d'azione, richiamando acqua e avendo anche una blanda azione irritante sulla mucosa rettale. I tempi di azione sono differenti a seconda del composto: i lassativi salini, avendo un alto potere osmotico agiscono in pochissime ore, tre/quattro, il macrogol necessita di qualche ora in più ed infine il lattulosio presenta tempi di azione maggiori, che possono arrivare anche a 48h, e le assunzioni vanno ripetute due volte al giorno. Tuttavia, l'entità e la latenza dell'effetto sono dose-dipendenti. La glicerina agisce in pochi minuti ma ha azione prevalentemente locale, ovvero a livello della ampolla rettale. Quest'ultima non può essere somministrata per via orale in quanto verrebbe assorbita e non potrebbe svolgere così la sua azione. I lassativi salini agiscono anche con un meccanismo secondario attraverso l'induzione del rilascio di colecistochinina che stimola la motilità intestinale e l'accumulo intraluminale di elettroliti. L'azione del lattulosio è principalmente dovuta ai suoi metaboliti, pertanto, in alcuni casi, la sua efficacia può risultare ridotta per un'alterazione della flora batterica intestinale, ad esempio a seguito di terapie

antibiotiche. Il lattulosio produce acidificazione del contenuto intestinale e conseguente conversione dell'ammoniaca, prodotta dal metabolismo batterico dell'urea fecale, in ioni ammonio polari non assorbibili ed eliminati con le feci. Poiché, in questo modo, riduce i livelli plasmatici di ammoniaca, esso trova utilizzo nel trattamento dell'encefalopatia epatica. Questa classe di lassativi risulta essere abbastanza sicura e ben tollerata ma deve essere considerato che un abuso di Sali di magnesio potrebbe determinare un'ipermagnesemia pericolosa.

- Lassativi stimolanti o di contatto. Costituiscono un gruppo eterogeneo comprendente derivati naturali antrachinolonici (senna, aloe, cassia, rabarbaro) e composti di sintesi derivati del difenilmetano (bisacodil). Dopo assunzione orale, passano per l'intestino tenue senza essere assorbiti per giungere nel colon, dove vengono idrolizzati dai batteri e dagli enzimi colici per dare composti capaci di produrre una blanda infiammazione enterica che, oltre a promuovere un accumulo intraluminale di acqua ed elettroliti, induce e intensifica i movimenti propulsivi. Diverse evidenze sperimentali suggeriscono che la secrezione di acqua ed elettroliti e la motilità del colon siano riconducibili alla formazione di prostaglandine e alla liberazione di istamina e serotonina. I lassativi stimolanti devono essere utilizzati alla minima dose efficace e per limitati periodi di tempo in quanto l'utilizzo prolungato potrebbe portare a ipokaliemia e ad un colon atonico non funzionante (colon catartico) in cui sono documentati danni a carico dei neuroni del plesso mio enterico. Tali alterazioni sono benigne e reversibili con la sospensione del farmaco ma occorre notevole prudenza soprattutto nei pazienti già compromessi come quelli neoplastici. Un altro reperto non infrequente, legato all'uso prolungato di antrachinolonici è una pigmentazione reversibile della mucosa colica (pseudomelanosis coli) dovuta all'accumulo di macrofagi carichi di pigmento nella lamina propria e nella sottomucosa. In ultimo

citiamo l'olio di ricino che, a causa delle sgradevoli caratteristiche organolettiche e delle alterazioni che produce a livello della parete (erosioni ed iperemia), non è più indicato.

- Lassativi naturali (prugne, uva passa, fichi, ribes, sedano, erbe varie). I pochi studi condotti, per lo più su popolazioni geriatriche, sembrerebbero indicare vantaggi rispetto ai lassativi convenzionali, in termini di costo e semplicità di assunzione. Può essere razionale mantenerli in terapia se già assunti dal paziente, sostituendoli successivamente quando inefficaci.

L'uso dei lassativi è largamente diffuso in associazione con gli oppioidi, ma non esistono studi comparativi in grado di fornire criteri di scelta, generalmente basati sull'esperienza individuale, sulla disponibilità e sui costi. Le problematiche più frequenti sono la comparsa di coliche addominali e crampi. In alcuni casi, la costipazione risulta refrattaria al trattamento con lassativi e, sulla base della presenza di recettori per oppioidi intestinali è stato proposto l'uso di antagonisti periferici di tali recettori: il naloxone. Il razionale si basa sulla azione selettiva diretta verso i recettori intestinali e sul fatto che non sia in grado di agire a livello centrale (grazie all'importante effetto di primo passaggio), contrastando la stipsi ed altri effetti periferici (prurito, ritenzione urinaria), senza interferire con l'analgesia. In realtà, il naloxone viene somministrato in associazione all'ossicodone (targin), con rapporti di dosi prestabilite, in pazienti più predisposti a questo effetto collaterale. Per contrastare la costipazione da oppioidi, quindi, abbiamo a disposizione i lassativi, la combinazione ossicodone-naloxone o il passaggio a farmaci transdermici come il fentanyl o la buprenorfina.

7.5.Nausea e vomito

Anche la nausea e il vomito sono effetti collaterali molto frequenti nell'uso prolungato di oppioidi ed anche questi hanno un'eziologia multifattoriale. Il centro del vomito è situato nella porzione dorsale della formazione reticolare, in stretto contatto con l'area postrema del quarto ventricolo, zona chemocettrice sensibile a vari stimoli e ricca di recettori, tra cui quelli

per gli oppioidi. Per cui, quando il farmaco raggiunge tale zona, viene stimolato in modo indiretto il centro del vomito. Gli oppioidi, dunque, esercitano un effetto pro emetico con meccanismo centrale, agendo sull'area trigger, ma anche a causa del ritardato svuotamento gastrico e con un'aumentata eccitabilità vestibolare. Il vomito è un processo integrato visceromotorio, le cui vie efferenti coinvolgono il nervo vago e il frenico. L'incidenza di nausea e vomito è variabile a seconda degli studi, compresa tra il 10 e il 40%. Questo effetto tende ad affievolirsi nel tempo per la comparsa di tolleranza. L'uso preventivo di antiemetici non è raccomandato poiché solitamente tale sintomo non è di intensità elevata e comunque tende a regredire. Inoltre, occorre interrogarsi se la nausea sia dovuta agli oppioidi o alla chemioterapia cui il paziente può essere sottoposto o ad altre situazioni presenti. La nausea può essere prevenuta con un incremento graduale dei dosaggi, ma nel caso in cui si presenti con intensità elevata o con vomito persistente andrebbero preferite formulazioni non per os ma per altre vie, quali quella transdermica. Il trattamento dovrebbe essere stabilito sulla base della possibile causa identificabile, ad esempio se la presunta causa risiede nella stimolazione della trigger zone dovrebbero essere preferiti antagonisti dopaminergici come l'aloiperidolo, mentre in presenza di stasi gastrica preferiremo gli agenti procinetici come la metoclopramide.

7.6.Sonnolenza e sedazione

Gli oppioidi inducono sonnolenza e una riduzione delle funzioni cognitive. La diminuita capacità di acquisire, elaborare, ricordare le informazioni comporta una minore attenzione, disorientamento e agitazione che hanno un effetto significativo sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari. Si tratta di modificazioni dello stato mentale complesse e difficilmente misurabili per la diversa presentazione clinica, in rapporto con l'evoluzione della malattia, le eventuali comorbidità e le modificazioni biochimiche e metaboliche. La sonnolenza generalmente si riduce spontaneamente nel giro di pochi giorni dall'inizio della terapia con oppioidi, persiste a livelli considerati accettabili e si ripresenta durante le fasi di

incremento dei dosaggi. In alcuni casi, però, condiziona la prosecuzione del trattamento, anche se il dolore non controllato rappresenta sicuramente un motivo più importante e più frequente per cui vengono inficcate le prestazioni neuropsicologiche. Inoltre, da alcuni studi sono emersi dati rassicuranti sul fatto che, nella maggior parte dei pazienti, le funzioni psicomotorie non subiscano una tale riduzione da compromettere lo svolgimento delle consuete attività quotidiane e nemmeno della capacità di guida (Fishbain et al., 2003). Al di là di questi dati, la prudenza è d'obbligo come per tutti gli altri farmaci agenti a livello centrale, specialmente durante gli aumenti di dosaggio o quando si cambia tipo di oppioide o via di somministrazione. L'effetto della sedazione è mediato dai recettori κ e σ . Spesso, però, la sonnolenza dipende dalla sovrapposizione degli effetti di farmaci differenti, come gli anticonvulsivanti (pregabalin o Lyrica e gabapentin) molto usati soprattutto per il dolore di tipo neuropatico, dall'avanzamento della patologia, dallo stato nutrizionale e psicologico del paziente neoplastico. Se la sedazione persiste oltre la fase di titolazione sarà necessario cambiare tipo di oppioide o diminuire la dose, ma questo si associa spesso ad una diminuzione dell'analgesia. In alcuni casi la scarsa tollerabilità associata ad una scarsa analgesia induce a intraprendere la somministrazione intratecale. L'uso di farmaci psicostimolanti, come il modafinil e il metilfenidato, in questi pazienti rimane molto limitato.

7.7. Disturbi cognitivi: confusione mentale, allucinazioni, delirio

Questi effetti collaterali sono dovuti alle azioni sul sistema limbico mediate dai recettori κ e σ . Spesso la confusione mentale si associa ad agitazione psicomotoria, mioclonie e allucinazioni. La presenza di insufficienza renale, di preesistenti turbe cognitive, l'anamnesi positiva per disturbi psichiatrici e la profonda distrazione aumentano notevolmente il rischio di delirium indotto da oppioidi. Si presume che questo fenomeno sia dovuto ad uno squilibrio tra sistema colinergico e dopaminergico, dovuto agli effetti anticolinergici indotti dagli oppioidi. In particolare le allucinazioni sono legate all'attivazione del recettore σ e possono anche verificarsi nel contesto di funzioni cognitive intatte (Bmerra et al., 1992). Questo recettore non

è sensibile al naloxone, che quindi non risolverebbe tale effetto collaterale, ma presenta un'alta affinità per l'alooperidolo. Altra ipotesi alla base delle alterazioni neurologiche consiste nella presenza di metaboliti neurotossici ancora non ben definiti. Ad ogni modo questi effetti indesiderati sono soggetti, nella maggior parte dei casi, a riduzione, grazie alla tolleranza, nell'arco di 7 giorni, come accade per molti altri effetti collaterali da oppioidi. Come regola generale il trattamento dovrebbe prevedere la rimozione di eventuali fattori responsabili o aggravanti, quali la disidratazione, e la riduzione dei dosaggi di oppioidi o la sospensione. È possibile somministrare farmaci antipsicotici qualora l'effetto non receda alla sospensione.

7.8.Mioclone

La frequenza di mioclone è variabile, ma si registra una maggiore probabilità con dosaggi elevati di oppioidi, seppur in maniera imprevedibile (Mercadante, 1998). Il rischio sembra più elevato con la morfina per via orale rispetto a quella per via parenterale e ciò sottolinea il possibile ruolo dei metaboliti. L'uso concomitante di altri farmaci (antidepressivi, neurolettici, antiemetici) aumenta il rischio. Sono stati ipotizzati vari meccanismi d'azione, tra cui la presenza di metaboliti tossici, come M3G, l'inibizione della sintesi di glicina con perdita dell'inibizione da parte di questo neurotrasmettitore, l'attivazione del sistema neuroeccitatorio NMDA. Al momento, però, gli studi sembrano propendere verso il metabolita M3G quale principale responsabile, che, oltre a presentare effetti neurotossici, non si lega ai recettori per gli oppioidi e sembra avere degli effetti antagonisti (Smith et al. 1990). Il mioclono si verifica più frequentemente di notte ed è un fenomeno dose-dipendente, sintomo di un'ipereccitazione centrale.. Occasionalmente si è fatto ricorso alla riduzione della dose dell'oppioide e all'uso di farmaci miorilassanti come il baclofen o le BDZ. In genere, però, lo stato eccitatorio risponde meglio alla sostituzione dell'oppioide responsabile.

7.9.Prurito

Anche se non è pericoloso, il prurito è assai fastidioso e sgradito. Si osserva maggiormente con la via spinale. Alcuni dati riportano una frequenza del 2-10% in pazienti che ricevono morfina, l'oppioide che maggiormente sembra portare al rilascio di istamina. Il meccanismo in realtà non è stato completamente chiarito, ma sembra che venga mediato prevalentemente dall'attivazione del recettore μ e probabilmente anche di quello k . Oltre al rilascio di istamina, sono stati chiamati in causa anche i recettori dopaminergici e serotoninergici, l'antagonismo sui recettori GABA e su quelli della glicina. Il trattamento si basa sull'uso di antistaminici e sulla sostituzione dell'oppioide responsabile.

7.10.Xerostomia

La secchezza delle fauci è uno dei sintomi più frequentemente associati all'uso di oppioidi, in particolare con la morfina, sia per persistenza che per intensità. L'uso della pilocarpina a basse dosi è generalmente efficace e ben tollerato.

7.11.Disuria e ritenzione urinaria

Sembrano essere più specifici della via intratecale e sono causati da fenomeni di dissinergia tra l'attività dei muscoli vescicali e gli sfinteri. Si presentano raramente e prevalentemente nei soggetti a rischio e negli anziani.

7.12.Depressione respiratoria

La depressione respiratoria è, seppur rara, l'effetto collaterale che desta maggiore preoccupazione per la gravità delle complicanze. Come per altri effetti collaterali, la tolleranza si sviluppa rapidamente. La respirazione è controllata da un meccanismo chemorecettoriale centrale, nella zona ventro-laterale del bulbo, e periferico, a livello del glomo carotideo, oltre che dai centri del respiro a livello del ponte e del bulbo e da meccanocettori polmonari. Tali chemocettori sono sensibili alle variazioni di CO_2 , oltre che

quelle di O₂ e del pH. Quando aumenta la CO₂ da questi chemocettori partono degli impulsi atti a stimolare la respirazione, sia per profondità che per frequenza. Gli oppioidi producono una depressione del centro del respiro e una riduzione della sensibilità all'anidride carbonica, con conseguente riduzione di frequenza e volume respiratorio. In presenza di dolore, però, tale effetto sembra essere compensato da una stimolazione, come se il dolore fosse un antidoto naturale nei confronti dell'overdose da oppioidi (Borgbjerg et al, 1996). Una titolazione accurata, è priva di rischi, poiché i livelli plasmatici necessari per ottenere l'analgesia sono sempre inferiori rispetto a quelli in grado di indurre depressione respiratoria. Alcune condizioni possono essere a rischio, come le BPCO, l'obesità o problematiche metaboliche che possono portare ad un incremento della concentrazione del farmaco da mancata eliminazione. La comparsa di tolleranza, e soprattutto la presenza di dolore forniscono un'importante protezione nei confronti della depressione respiratoria. In rari casi, l'uso concomitante di altri farmaci può incrementare lo stato della sedazione sino alla depressione respiratoria. La maggior parte delle volte, però, si tratta di un sovradosaggio, in genere accidentale, di oppioidi. L'uso di naloxone dovrebbe essere riservato solo ai pazienti con una frequenza respiratoria inferiore agli 8 atti/minuto, per evitare di indurre inappropriate sindromi d'astinenza con esasperazione del quadro doloroso. In questi casi il paziente deve essere, inoltre, trattato con ventilazione assistita. Le indicazioni per il naloxone sono quelle di diluire 400µg in 10ml di soluzione fisiologica e somministrare 0,5ml (20µg) E.V ogni due minuti fino a respirazione soddisfacente.

8. LINEE GUIDA DEL SISTEMA DI RILASCIO DI FARMACI INTRATECALE: LA POMPA ANTALGICA NEL PAZIENTE CON DOLORE DA CANCRO

Il sistema di rilascio intratecale rappresenta una importante alternativa, sebbene invasiva, per il controllo del dolore intrattabile, con intensità da moderata a severa e costituisce il quinto gradino della scala OMS.

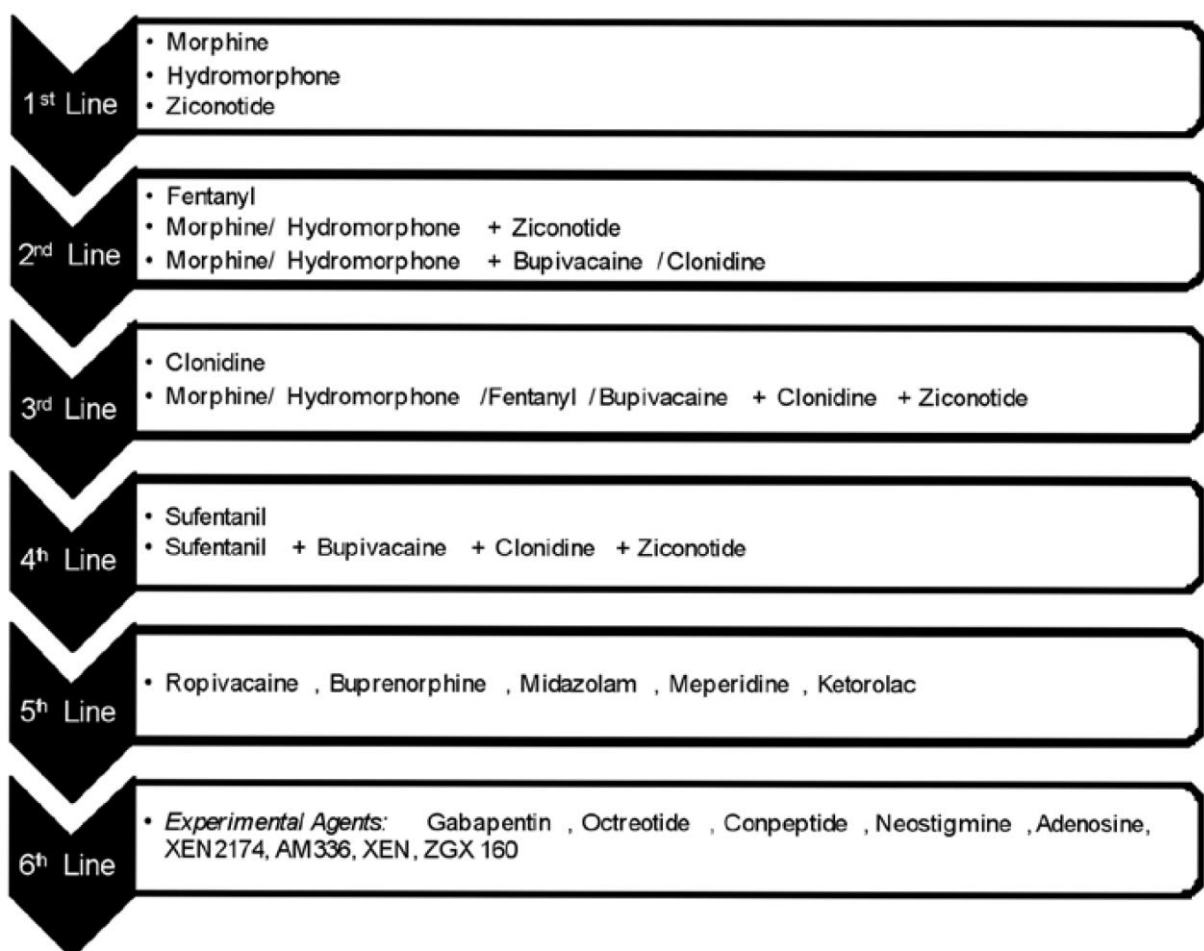
Tale sistema prevede il posizionamento di un catetere a livello del liquido cerebrospinale, grazie al quale, i farmaci vanno direttamente ad agire sui recettori del sistema nervoso centrale, riducendo drasticamente la dose somministrata. Si tratta di una terapia a lungo termine che necessita di una pompa, ovvero, di un dispositivo che funge da reservoir, impiantato chirurgicamente a livello del tessuto sottocutaneo. L'intervento prevede l'inserimento del cosiddetto ago Tuohy da 15G tra L2-L3 o L3-L4 per l'accesso a livello intratecale e l'inserimento corretto è confermato dalla fuoriuscita del fluido cerebrospinale chiaro. A questo punto, si inserisce il catetere attraverso l'ago, lasciandolo scivolare fino alla posizione desiderata, che solitamente si trova a livello delle vertebre toraciche; il posizionamento corretto deve essere confermato radiograficamente ed è possibile grazie al fatto che il catetere è radiopaco. Dopo aver ritirato l'ago, con cautela per non danneggiare o spostare il catetere, bisogna effettuare una sutura per mantenere in sede il catetere a lungo termine. Tutto questo procedimento è effettuato a paziente sveglio, con la sola somministrazione di anestetico locale, in quanto per il corretto posizionamento intervertebrale dell'ago si rende necessaria la posizione seduta e inclinata in avanti per aumentare lo spazio intervertebrale. A questo punto, solo se strettamente necessario, il paziente può essere sedato, altrimenti si continua con l'anestetico locale. Facciamo stendere il paziente e creiamo a livello addominale una tasca sottocutanea dove inserire il dispositivo che verrà suturato per prevenirne la rotazione, stando attenti a non posizionarlo troppo vicino alla cresta iliaca o alle coste poiché questo potrebbe essere motivo di dolore. La profondità del dispositivo non deve

essere superiore ai 2,5cm dalla cute in quanto in tal caso sarebbe più difficoltoso l'accesso per il refill o riempimento e la programmazione dei dosaggi con il telecomando apposito. A seguire, creiamo un tunnel sottocutaneo con l'apposito tunnellizzatore dove spingeremo il catetere fino alla pompa, cercando di evitare possibili kinking o danni allo stesso. A questo punto possiamo procedere con il riempimento del serbatoio, mescolando il farmaco desiderato con soluzione fisiologica fino alla concentrazione richiesta e programiamo, con il telecomando, il flusso più idoneo che potrà essere costante o periodico.



È importante ricordare che non tutti i pazienti in fase terminale o con un dolore non gestibile in altro modo sono candidabili alla terapia intratecale. La decisione richiede, infatti, un'attenta valutazione multidisciplinare che deve prendere in considerazione le comorbidità, i fattori psicosociali, l'aspettativa di vita e non di meno l'anatomia del paziente, in quanto tale metodica non è scevra da rischi sia intra-operatori che a lungo termine. Le raccomandazioni della "2007 interdisciplinary polyanalgesic conference" sottolineano i non pochi effetti avversi legati a questa procedura quali il sanguinamento, fenomeni di rigetto, rottura o scollegamento del catetere, febbre, granulomi, disfunzione neurologica, ematoma, infezioni a cui si aggiungono quelli propri degli oppioidi quali l'iperalgnesia, l'ipotensione, la sedazione, l'ipogonadismo ipogonadotropico etc. Per limitare tali effetti avversi le raccomandazioni sono quelle di iniziare con basse dosi e con una titolazione molto lenta, monitorando il paziente soprattutto nelle fasi di incremento dei dosaggi. In queste fasi iniziali, naturalmente, occorrerà

una terapia di supporto per altra via, mentre la terapia per i picchi di dolore acuto, con farmaci a rapido rilascio, potrà continuare a lungo termine. La prima linea prevede farmaci in monoterapia che consistono essenzialmente nella morfina, nell'idromorfone o nello ziconotide, ma laddove gli incrementi di dosaggio non risultassero più sicuri, si procederà con la seconda ed eventualmente la terza linea che prevedono terapie di combinazione. Nella seconda linea abbiamo la morfina o l'idromorfone associata allo ziconotide o alla clonidina o la bupivacaina. La terza linea prevede la morfina o l'idromorfone o il fentanyl associata sia alla clonidina che allo ziconotide (Timothy R. et al., 2011). È importante ricordare, inoltre, che le alte concentrazioni, così come le combinazioni di farmaci, diminuiscono la solubilità del composto e quindi possono portare a precipitazione.



La terapia di combinazione offre numerosi benefici, quali ad esempio la possibilità di ridurre il dosaggio del singolo farmaco e relativi effetti collaterali (Walker et al., 2002). Da alcuni

studi è emerso che incrementi rapidi di dosaggio possono portare allo sviluppo di granulomi intratecali. Questi rappresentano il più comune effetto collaterale della terapia intratecale (Deer TR et al., 2009). Infatti, con l'eccezione del sufentanyl, ziconotide e fentanyl, tutti gli altri agenti sono associati allo sviluppo di una massa infiammatoria che può causare un danno neurologico permanente, incluso la paralisi, se non diagnosticata e trattata precocemente. L'uso intratecale degli oppioidi è associato ad importanti rischi, non solo per quanto concerne gli eccessivi dosaggi, ma anche per le brusche riduzioni che possono causare la sindrome di astinenza. Queste possono essere dovute, per esempio, a dislocamento o occlusione di catetere, esaurimento della batteria o errori umani e sono potenzialmente fatali. D'altro canto è necessario prestare particolare attenzione al rischio di overdose che potrebbe essere provocato dalla risonanza magnetica: la pompa antalgica deve essere necessariamente svuotata prima di procedure con RM in quanto esse possono causare l'espulsione dell'intero contenuto del serbatoio nello spazio intratecale. È importante considerare, per il successo di tale terapia, anche il tipo di dolore del paziente: il dolore nocicettivo viscerale viene trattato efficacemente con gli oppioidi, così come quello nocicettivo somatico, che per di più deriva dalle metastasi ossee, per il quale risulta più efficace la morfina (Thimoty et al., 2011). Anche per il dolore neuropatico ci sono evidenze di miglioramento con la terapia intratecale, soprattutto con lo ziconotide. Il dolore più difficile da trattare risulta essere quello misto, nocicettivo-neuropatico, che richiede una terapia di combinazione.

Non tutti i pazienti possono essere sottoposti alla terapia intratecale e la selezione prevede un'attenta valutazione. Innanzitutto bisogna considerare la precedente terapia in quanto solitamente si preferiscono farmaci a cui il paziente abbia già risposto, anche se il fallimento della terapia "tradizionale" non preclude una risposta alla terapia intratecale. Un altro importante fattore da considerare sono le comorbidità. Si tratta spesso di pazienti in chemioterapia, la quale vincola più che altro l'intervento, in quanto si rende spesso responsabile di neutropenia e una conta di neutrofili sotto i 1.000/μl costituisce una

controindicazione all'impianto del device, così come una conta piastrinica al di sotto delle 50.000/ μ l (altro possibile effetto collaterale della chemioterapia). Bisogna prestare attenzione anche alla radioterapia in quanto se la pompa fosse localizzata all'interno del fascio radiante potrebbero verificarsi delle interazioni con i dispositivi elettronici. È importante anche considerare la presenza di metastasi epidurali le quali se associate a stenosi spinale potrebbero impedire la diffusione dei farmaci all'interno del liquor. Una importante controindicazione all'impianto del dispositivo sono le infezioni sistemiche o nella sede di impianto e da protocollo è importante anche prevenirle con l'utilizzo di antibiotici dopo l'intervento. Per quanto riguarda la terapia cronica con anticoagulanti, essa non rappresenta una controindicazione ma bisogna prestare attenzione all'aumentato rischio di ematoma nella sede di inserzione del catetere. Un aumentato rischio di infezioni si verifica invece nei pazienti immunocompromessi e con diabete mellito. La selezione prevede anche la valutazione dell'anatomia del paziente tenendo presente che alterazioni della colonna o la presenza di stomie a livello addominale condizionano la sede di impianto del catetere e/o della pompa. Infine, vanno considerati anche gli aspetti psicologici e le comorbidità psichiatriche: condizioni quali psicosi con allucinazioni, ideazioni suicide e stati di tossico-dipendenza rappresentano una controindicazione ma non di meno deve essere preso in considerazione la presenza di un disturbo depressivo, situazione molto frequente in questo tipo di paziente, che può alterare, sovrastimandola, la percezione del dolore.

9. STUDIO: IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO E GLI EFFETTI COLLATERALI LEGATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI OPIOIDI

Il seguente studio osservazionale si è svolto presso l'Unità di Anestesia e Terapia del Dolore dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, nell'attività ambulatoriale in area oncologica.

I pazienti in studio erano affetti da patologia oncologica dolorosa.

L'end-point primario è stato la valutazione del trattamento con oppioidi e degli effetti collaterali ad esso connessi in pazienti oncologici con piano terapeutico per il dolore da cancro.

Lo studio ha preso in considerazione, inoltre, il trattamento farmacologico in presenza di dolore neuropatico e quello utilizzato per contrastare gli effetti collaterali degli oppioidi.

Infine, in caso di dolore refrattario, viene evidenziata l'applicazione di metodiche invasive.

9.1.CAMPIONE IN STUDIO

Il campione consta di 92 pazienti oncologici consecutivi, afferenti all'ambulatorio di terapia del dolore per sindrome dolorosa da cancro. Ciascun paziente è stato seguito per un mese, quelli che hanno avuto bisogno di terapie invasive sono stati seguiti per un altro mese dall'intervento.

I pazienti presentavano diverse patologie tumorali (figura 1) e diversa intensità di dolore valutata con la Numerical Rating Scale (NRS).

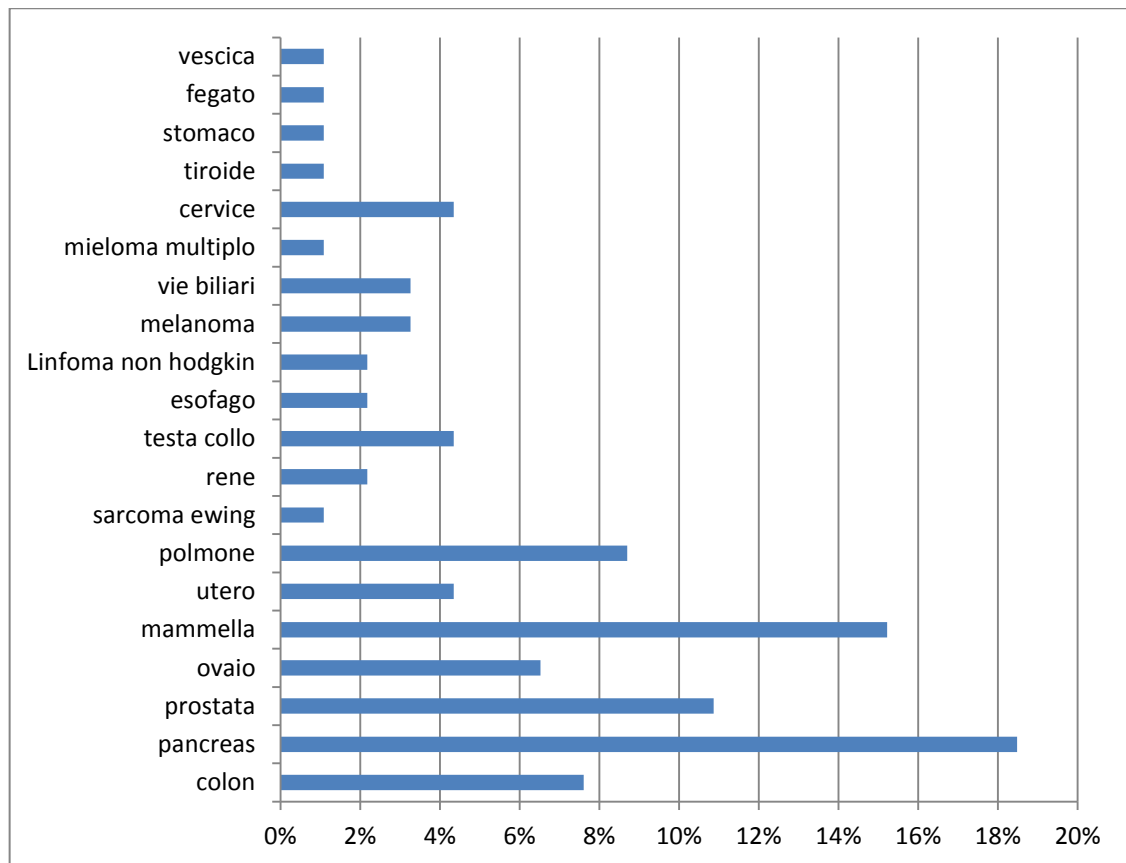


Figura 1

Nello specifico, al primo accesso, i pazienti in studio presentavano un'intensità di dolore variabile da 4 a 10 nella scala NRS (figura 2):

- Nella maggior parte dei casi, ovvero il 31,1%, i pazienti si sono presentati con un'intensità 7 NRS
- Il 17,8% avevano un'intensità pari a 8 NRS
- Il 16,7% avevano un'intensità pari a 6 NRS
- Il 10% avevano un'intensità pari a 9 NRS
- L'8,9% avevano un'intensità pari a 4 NRS
- Il 7,8% avevano un'intensità pari a 10 NRS
- Il 7,8% avevano un'intensità pari a 5 NRS

Nessun paziente ha effettuato un diario del dolore.

I pazienti presentavano sia il dolore continuo o di base, che a sua volta poteva essere nocicettivo, neuropatico o misto (neuropatico e nocicettivo), che il Breakthrough Pain o esacerbazioni transitorie del dolore.

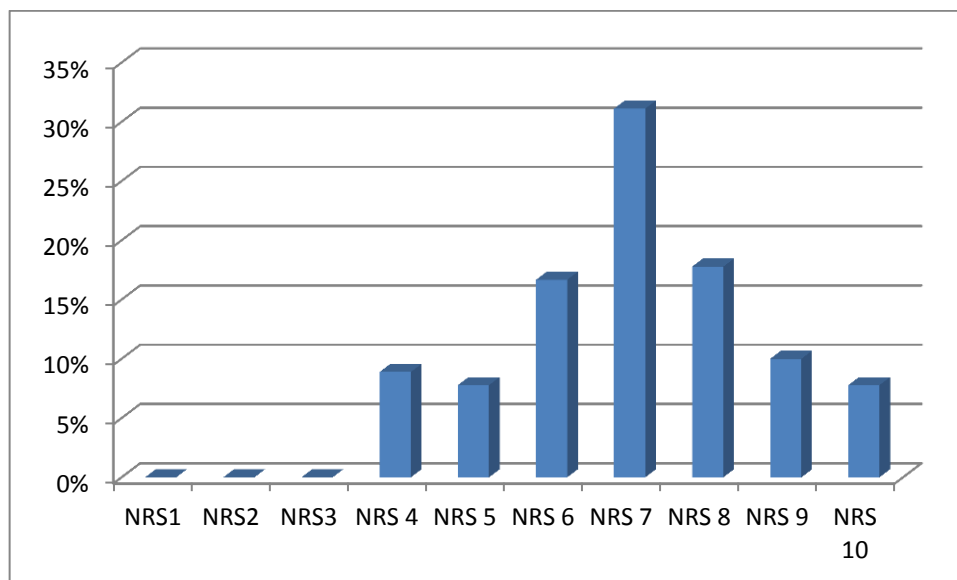


Figura 2

Trattamento pregresso:

All'accesso il 91% dei pazienti utilizzavano terapie al bisogno: l'80% FANS o paracetamolo, l'11% la combinazione codeina-paracetamolo. Il 9% avevano avviato un trattamento con oppioidi forti (figura 3).

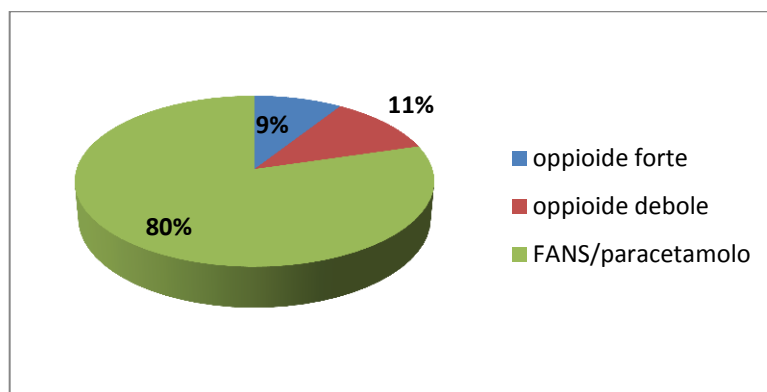


Figura 3

9.2.TERAPIA PRESCRITTA: ANALISI DESCRITTIVA

Farmaci per il dolore di base

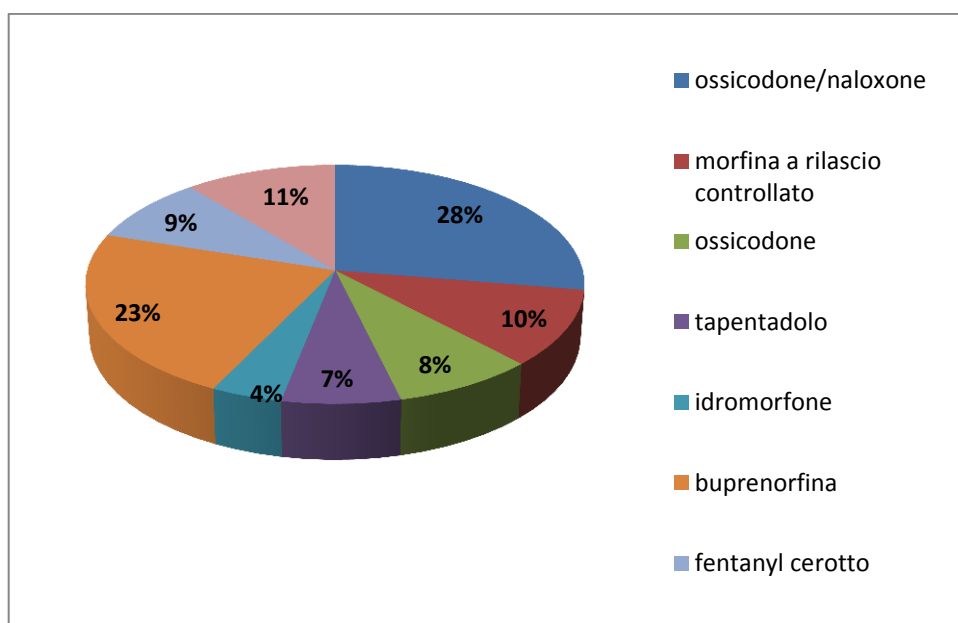


Figura 4

Il piano terapeutico prescritto dallo specialista durante la prima visita prevedeva i seguenti farmaci:

- l'associazione ossicodone/naloxone per il 28%
- la buprenorfina per il 23%
- l'associazione codeina/paracetamolo per l'11%
- la morfina per il 10%
- il fentanyl per il 9%
- l'ossicodone per l'8%
- il tapentadolo per il 7%
- l'idromorfone per il 4% (figura 4)

I più utilizzati risultano essere la combinazione di ossicodone/naloxone, somministrato per via orale e la buprenorfina, somministrata per via transdermica, mediante cerotti, rispettivamente per il 28 e il 23%.

Si tratta in tutti i casi di farmaci a rilascio controllato.

Le vie di somministrazione più utilizzate per il dolore di base sono quella orale per il 64% (con l'associazione ossicodone/naloxone, la morfina, l'ossicodone e il tapentadolo) e quella transdermica per il 36% (con i cerotti di buprenorfina, idromorfone e fentanyl) .

Farmaci per il Breakthrough Pain o Dolore Episodico Intenso

Alla prima visita il 58% di pazienti con dolore oncologico presentava questo tipo di dolore (figura 5).

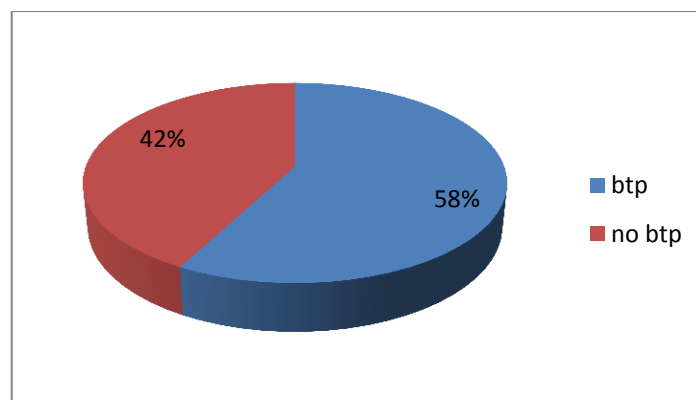


Figura 5

Per il BTP o dolore incidente o esacerbazioni transitorie del dolore sono necessari farmaci oppioidi a rapido rilascio. Per questo tipo di dolore è stato prescritto al 53% dei pazienti il fentanyl a rapido rilascio sotto forma di compresse sublinguali, compresse orosolubili o spray nasale, al 39% morfina a rapido rilascio e al restante 8% FANS o paracetamolo, per riferita allergia, inefficacia o intolleranza agli oppioidi (figura 6).

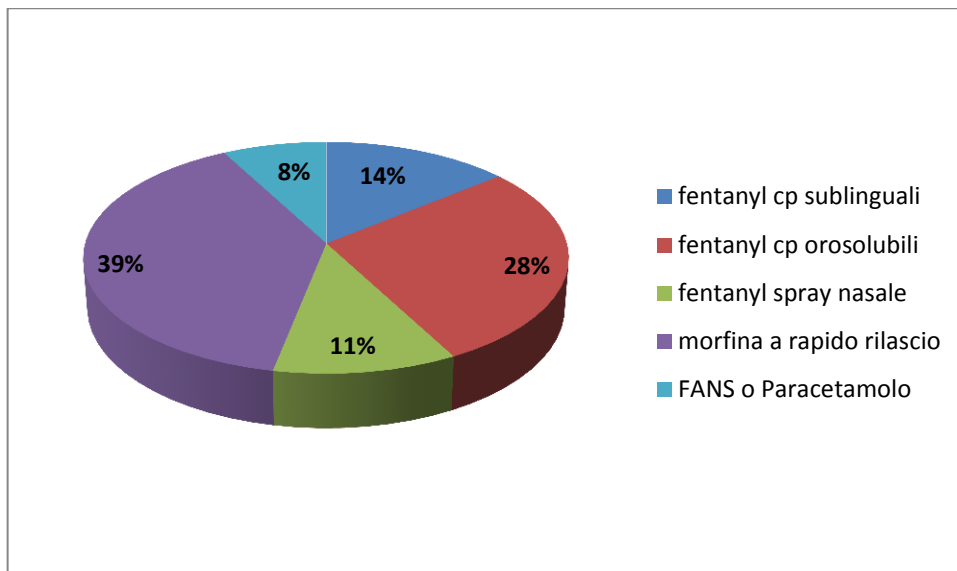


Figura 6

Farmaci per il dolore neuropatico e Adiuvanti

Nel paziente oncologico la componente neuropatica è spesso presente e, nel campione in studio, è stato diagnosticato al 57% del campione analizzato, da solo o più spesso in combinazione con quello nocicettivo (figura 7).

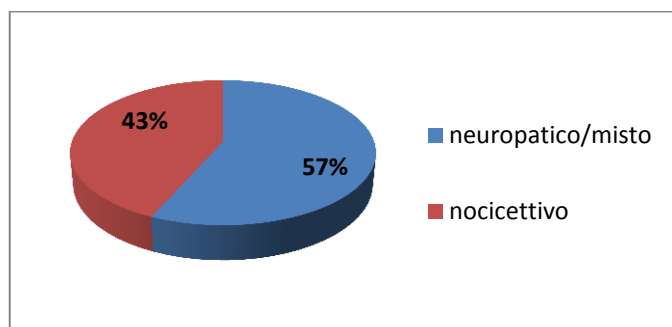


Figura 7

Il dolore di tipo neuropatico presenta indicazione ad altri farmaci, oltre che agli oppioidi. Per il dolore neuropatico o misto sono state prescritte le seguenti terapie: all'80% dei pazienti il pregabalin, al 12% l'amitriptilina, al 5% il gabapentin e al 3% la duloxetina (figura 8).

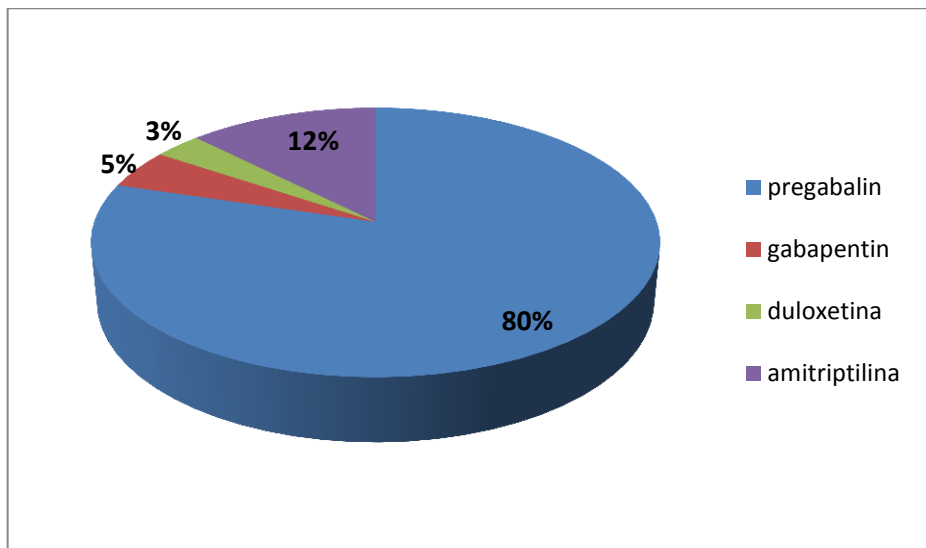


Figura 8

Inoltre, al 15% dei pazienti sono stati prescritti cannabinoidi come adiuvanti per il dolore, per migliorare l'appetito e l'umore.

9.3. RISULTATI

Valutazione del dolore dopo un mese di terapia

Dopo un mese di terapia è stata nuovamente indagata, con scala NRS, l'intensità del dolore di base dei pazienti. Il 15% dei pazienti non presentava più alcun dolore. Il 38% ha riferito un'intensità di dolore inferiore o uguale a 4, quindi dolore lieve, il 21% ha riferito un'intensità pari a 5 o 6, quindi dolore moderato e il 25% un'intensità sopra il 7, quindi dolore forte (figura 9).

Bisogna tener presente che, nella maggior parte dei casi, la mancata risoluzione del dolore era associata alla progressione della malattia, momento in cui il paziente si rivolge allo specialista per gli aggiustamenti di dosaggio. La distribuzione delle diverse intensità di dolore è notevolmente cambiata rispetto a quelle all'accesso, spostandosi verso il dolore lieve piuttosto che su quello di intensità moderata-severa. Il grafico che illustra la valutazione del dolore dopo un mese di terapia deve essere, pertanto, considerato più come una fotografia di un momento di una patologia mutevole per definizione e che richiede infatti un approccio terapeutico dinamico, piuttosto che un risultato definitivo.

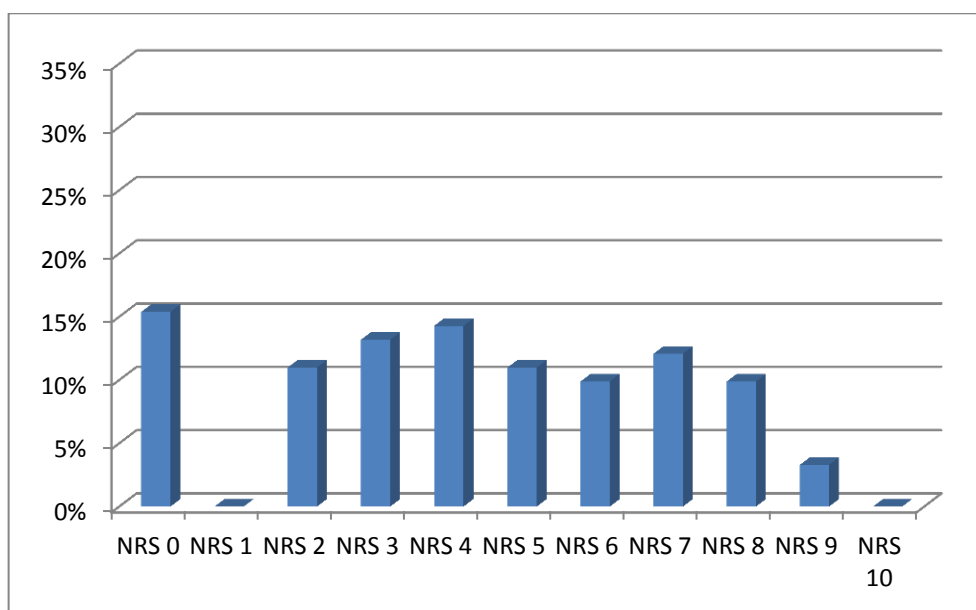


Figura 9

Considerando la variazione di intensità del dolore per ciascun paziente si può notare che, nella maggior parte dei casi, l'intensità si è ridotta e solo nel 7% dei casi è invece aumentata rispetto a quella all'accesso. Inoltre, per i pazienti che presentavano intensità più basse di dolore alla prima visita si sono avuti risultati migliori nella gestione del dolore dopo un mese di terapia (figura 10 e 11).

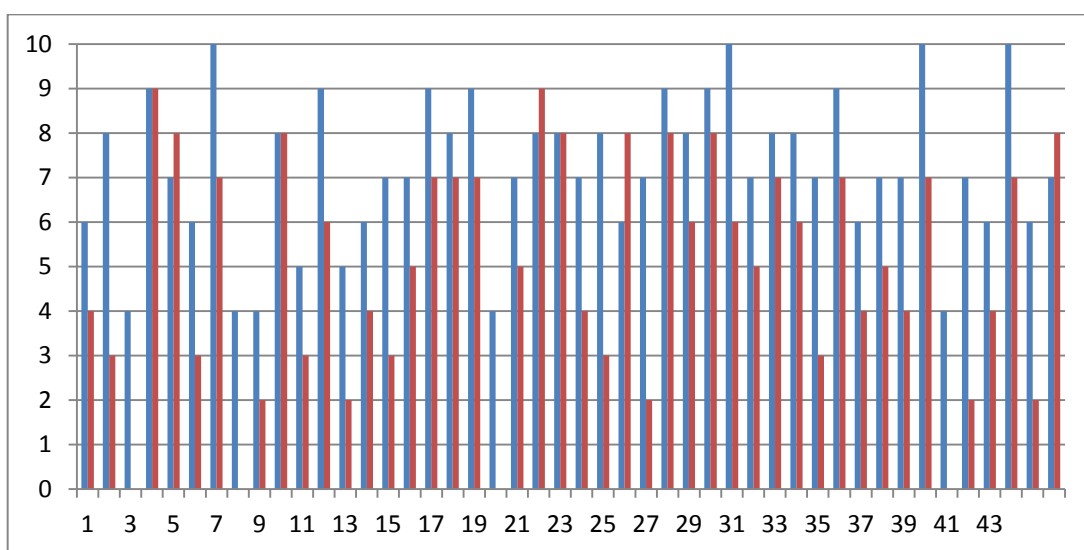


Figura 10

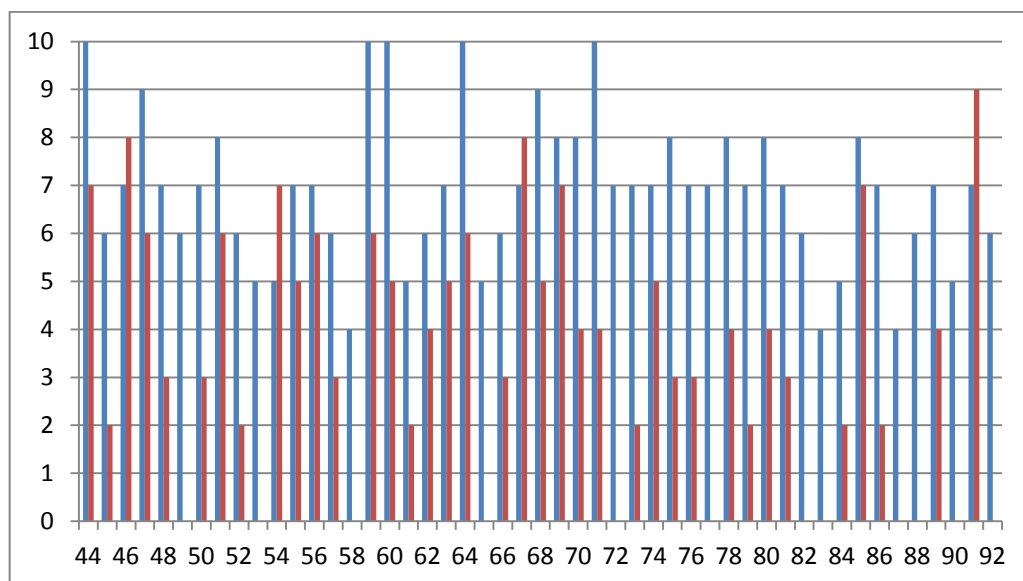


Figura 11

9.4.EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPPIOIDI

Di seguito vengono riportati gli effetti collaterali riscontrati nel campione di pazienti analizzati dopo una settimana di terapia (figura 12).

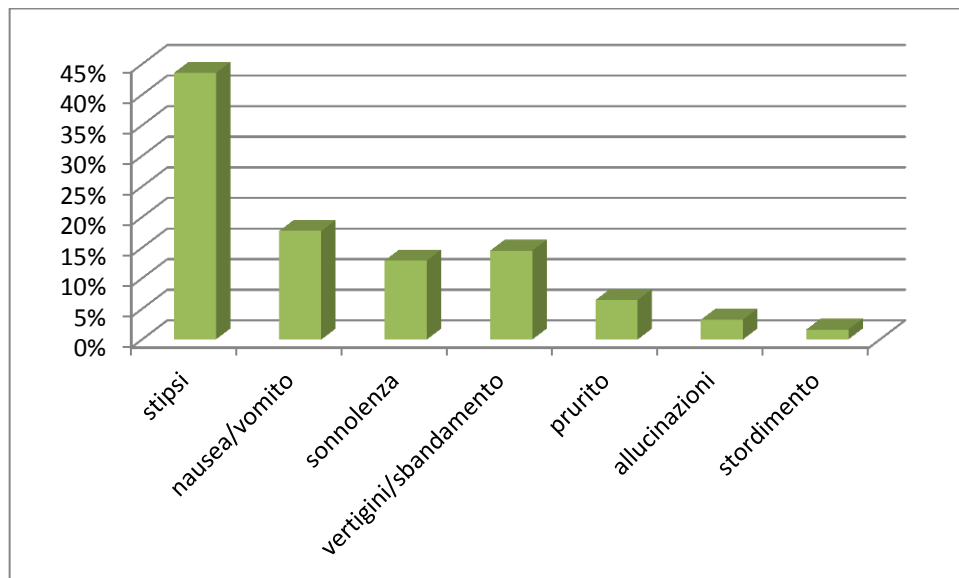


Figura 12

La stipsi è l'effetto collaterale più frequente, essendo presente nel 43% dei pazienti. La nausea e/o il vomito sono stati riscontrati nel 17,7% del campione, la sonnolenza nel 13% circa, le vertigini e il senso di sbandamento nel 14,5%, il prurito nel 6,5%, le allucinazioni nel 3,2% e lo stordimento, inteso come disorientamento o alterazione delle facoltà psichiche, nel 1,6%. È importante sottolineare il fatto che l'unico effetto collaterale che si è mantenuto invariato nel tempo, anche dopo un mese di terapia, è stata la stipsi. Gli altri effetti collaterali o recedevano nell'arco di circa una settimana o, meno frequentemente, hanno portato ad un cambio di strategia terapeutica. Inoltre, i suddetti effetti in circa il 21% dei pazienti si sono presentati o ripresentati nel corso di aumento dei dosaggi, andando poi nuovamente incontro a tolleranza.

Stipsi

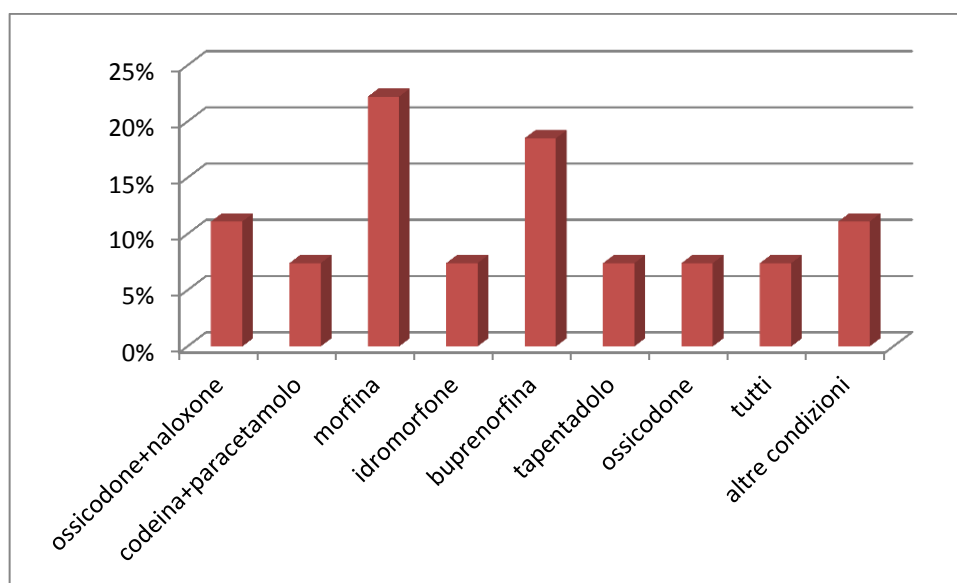


Figura 13

È stato riscontrato che la stipsi è associata:

- Per il 22,2% alla morfina
- Per il 18,5% alla buprenorfina
- Per l'11,5% all'associazione ossicodone-naloxone
- Per circa il 7% all'idromorfone
- Per circa il 7% all'ossicodone
- Per circa il 7% al tapentadolo
- Per circa il 7% all'associazione codeina+paracetamolo
- Il 7,5% dei pazienti hanno riscontrato stipsi con tutti gli oppioidi provati
- L'11% dei pazienti hanno presentato costipazione più probabilmente legata ad altre condizioni, ovvero a causa della patologia primitiva (tumore del colon-retto stenosante, nel 7% dei pazienti, o esiti della chirurgia dello stesso), allettamento

prolungato, compressione midollare o infiltrazione da parte del tumore, con conseguenti alterazioni sfinteri ali (figura 13).

Si tratta, però, di valori assoluti. Pertanto risulta più indicativo calcolare la percentuale di pazienti con stipsi per un dato farmaco, in relazione al numero di pazienti che assume lo stesso farmaco.

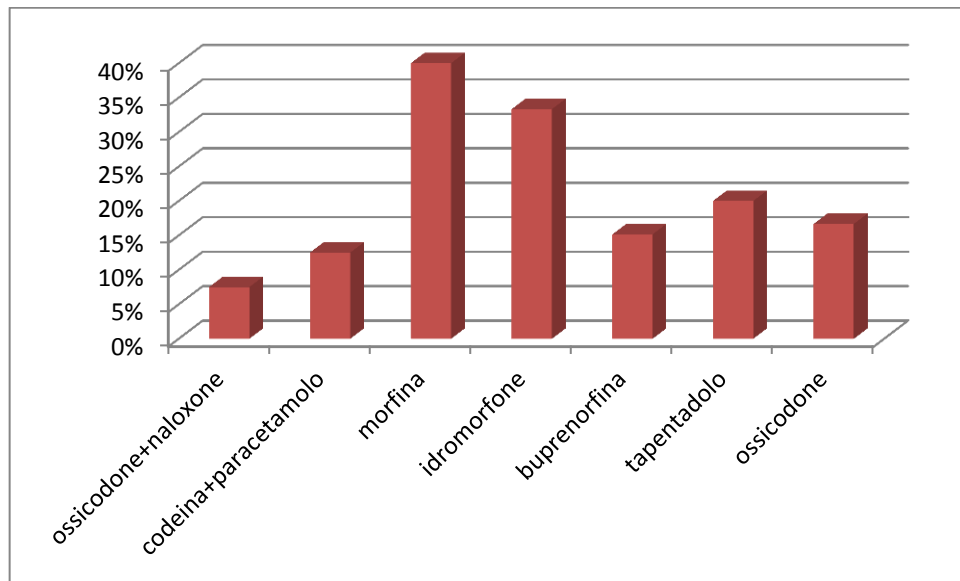


Figura 14

Le percentuali corrette sono le seguenti (figura 14):

1. Per il 40% morfina
2. Per circa il 33% idromorfone
3. Per circa il 20% tapentadolo
4. Per circa il 16,7% ossicodone
5. Per il 15,2% buprenorfina
6. Per circa il 12,5% associazione codeina+paracetamolo
7. Per il 7,5% l'associazione ossicodone-naloxone

Come possiamo osservare, l'oppioide maggiormente responsabile della stipsi è la morfina, mentre quello che meno frequentemente è associato a tale effetto collaterale, considerando la frequenza con la quale è assunto, è l'associazione ossicodone-naloxone.

Occorre sottolineare che nel campione analizzato la stipsi non è stata osservata in nessuno dei pazienti che assumevano fentanyl a rilascio prolungato. Questo è concorde con l'ipotesi che i farmaci più liposolubili presentano concentrazioni periferiche inferiori rispetto ai farmaci idrosolubili, come la morfina, e pertanto tale effetto indesiderato si presenta meno frequentemente e meno intensamente.

La stipsi è considerata uno degli effetti indesiderati più importanti in quanto, diversamente dagli altri, per essa non si sviluppa tolleranza e quindi rimane presente per tutto il corso della terapia con oppioidi. Per tale motivo è importante prevenirla con adeguati farmaci lassativi ed è proprio il terapeuta del dolore che sarà tenuto ad indagare l'eventuale presenza di tale effetto collaterale per curarlo o prevenirlo. Inoltre, anche se la probabilità di comparsa di tale effetto aumenta in modo proporzionale all'aumentare del dosaggio del farmaco oppioide, in realtà nel corso di questo studio abbiamo notato come, anche a bassi dosaggi, o nel corso della titolazione, questo effetto si presentasse ugualmente e con pari intensità.

Un altro aspetto da considerare è che circa il 40% dei pazienti erano trattati con chemioterapia la quale comporta nella maggior parte dei casi, come effetto collaterale precoce, la diarrea, bilanciando in alcuni casi l'effetto costipante degli oppioidi.

Analisi statistica

Terapia farmacologica	Stipsi percentuali		Totale		p
	no	sì			
Buprenorfina	84,8	15,2	100,0	z	0,00001
Codeina+Paracetamolo	87,5	12,5	100,0	Fisher	0,00066
Fentanyl	100,0	0,0	100,0	Fisher	0,00000
Idromorfone	66,7	33,3	100,0	Fisher	0,36464
Morfina	60,0	40,0	100,0	Fisher	0,03874
Ossicodone	83,3	16,7	100,0	Fisher	0,01966
Ossicodone+Naloxone	92,5	7,5	100,0	z	0,00000
Tapentadolo	80,0	20,0	100,0	Fisher	0,08246

Il totale delle frequenze osservate risulta maggiore dei pazienti trattati in quanto ciascun paziente può essere stato sottoposto a più terapie farmacologiche.

Nel complesso, la risposta dei pazienti in termini di stipsi è statisticamente differente a seconda della terapia farmacologica ($p < 0,001$), verificata sia con test G^2 (rapporto di massima verosimiglianza) e contestualmente, a causa della ridotta numerosità dei casi positivi, con il meno potente ma più flessibile test esatto di Fisher.

Per identificare più precisamente i meccanismi di risposta, le percentuali di stipsi per ciascuna terapia farmacologica sono state confrontate con quelle relative al complesso degli altri pazienti (che ammonta a circa il 30%, con lievi variazioni in più o in meno a seconda dei casi). I test statistici utilizzati sono il test z (o “della curva normale standardizzata”) quando entrambi i campioni hanno una numerosità maggiore di 30, il test esatto di Fisher altrimenti, purché la numerosità del campione sia almeno pari a 5 casi, dato che la potenza del test decresce rapidamente al ridursi della numerosità campionaria.

Le percentuali di pazienti con stipsi risultano significativamente inferiori al complesso degli altri pazienti per le seguenti terapie: Fentanyl (0%, $p < 0,00001$), Ossicodone+Naloxone (7,5% $p < 0,00001$), Buprenorfina (15%, $p < 0,00005$), Codeina+Paracetamolo (12,5%, $p < 0,001$).

Risulta invece significativamente maggiore del complesso la percentuale di pazienti trattati con Morfina (40%, $p<0,04$).

Terapia della stipsi: i lassativi

Nello studio svolto nel corso di questa tesi, abbiamo analizzato i lassativi maggiormente utilizzati dai pazienti oncologici in terapia con oppioidi (figura numero 15).

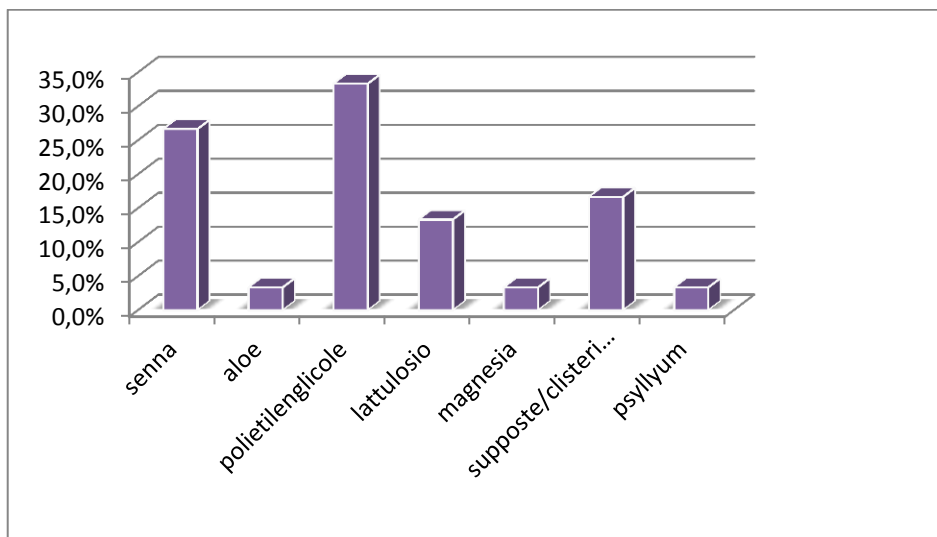


Figura 15

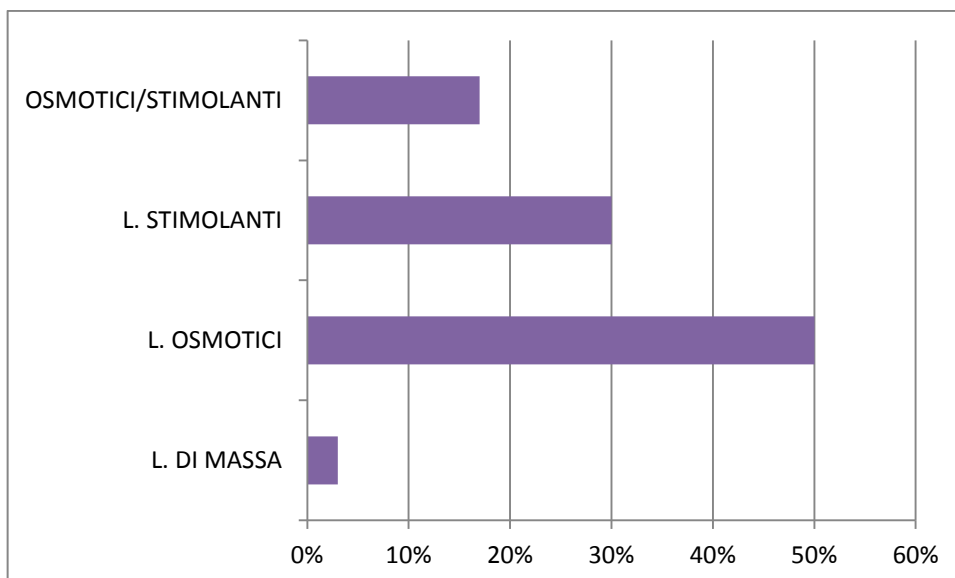


Figura 16

- I lassativi maggiormente usati sono gli osmotici, in un 50% del campione. Essi comprendono nella maggior parte dei casi il polietilenglicole, il lattulosio e la Magnesia in una piccola percentuale.
- Secondi per frequenza di utilizzo (30%) sono quelli stimolanti e principalmente consistono nei sennosidi e in minor percentuale nel succo d'aloe.
- Il 17% dei pazienti assumono supposte o clisteri di glicerina che hanno una duplice azione osmotica e stimolante (locale).
- Solo il 3% dei pazienti assumeva lassativi di massa come le fibre di Psillyum. (figura 16)

Dato che si tratta di un effetto collaterale frequente, che richiede una terapia adiuvante a lungo termine, occorre fare alcune precisazioni. Spesso i pazienti hanno preferito l'automedicazione per un problema di questo genere poiché, nell'ambito di una malattia, come quella oncologica, lo hanno considerato di seconda importanza o perché restii nel comunicarlo al medico o perché abituati all'utilizzo di un particolare farmaco per risolvere una problematica, come la stipsi, molto frequente nel corso della vita. Il problema è che lassativi come quelli stimolanti o misti stimolanti-osmotici sarebbero da preferire per brevi periodi, per evitare l'effetto rebound da colon atonico.

Nausea e vomito

La nausea e il vomito si sono presentati nel 18% dei pazienti che assumevano buprenorfina, nel 13% di quelli che assumevano l'associazione codeina-paracetamolo, nel 16% dei pazienti che assumevano morfina, nel 15% di quelli che assumevano ossicodone (figura 17).

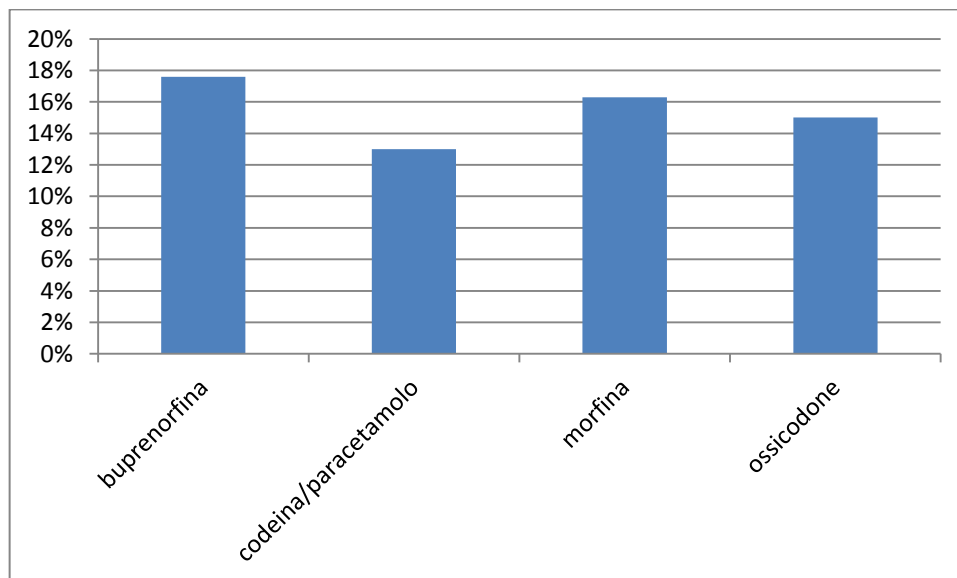


Figura 17

Nella maggior parte dei casi si è osservata una remissione di tali sintomi in pochi giorni, durante i quali, in alcuni casi, si procedeva con l'assunzione di metoclopramide o il cerotto di granisetron, ma, qualora considerati dal paziente intollerabili, si è preferito cambiare farmaco. Ad ogni modo, in questo tipo di paziente risulta difficile stabilire se essi dipendano dall'oppioide o dalla chemioterapia la quale causa infatti nausea e vomito come effetto collaterale immediato e precoce.

Vertigini, sonnolenza e allucinazioni

Le vertigini, la sonnolenza, lo stordimento e le più rare allucinazioni si sono presentate nel 30% dei pazienti. Hanno presentato tale effetto collaterale il 17% dei pazienti che assumevano ossicodone, il 17% dei pazienti che assumevano idromorfone e il 13% di quelli che assumevano morfina. In una percentuale inferiore al 3% si sono presentati anche in quei pazienti che assumevano l'associazione ossicodone-naloxone e la buprenorfina. Anche questi effetti, così come la nausea e il vomito, nella maggior parte dei casi regredivano nell'arco di una settimana, potendosi ripresentare nel corso di incrementi dei dosaggi o di switching. Quando risultavano intollerabili si è preferito cambiare tipo di farmaco. Inoltre, nel 14% dei pazienti tali effetti si sono verificati con tutti i farmaci oppioidi utilizzati senza segni di regressione, evidenziando una intolleranza generale agli oppioidi somministrati per via orale o transdermica e rappresentando così uno dei criteri per il quinto gradino della scala OMS, ovvero l'utilizzo di tecniche invasive quali la terapia intratecale con pompa analgica impiantabile (figura 18).

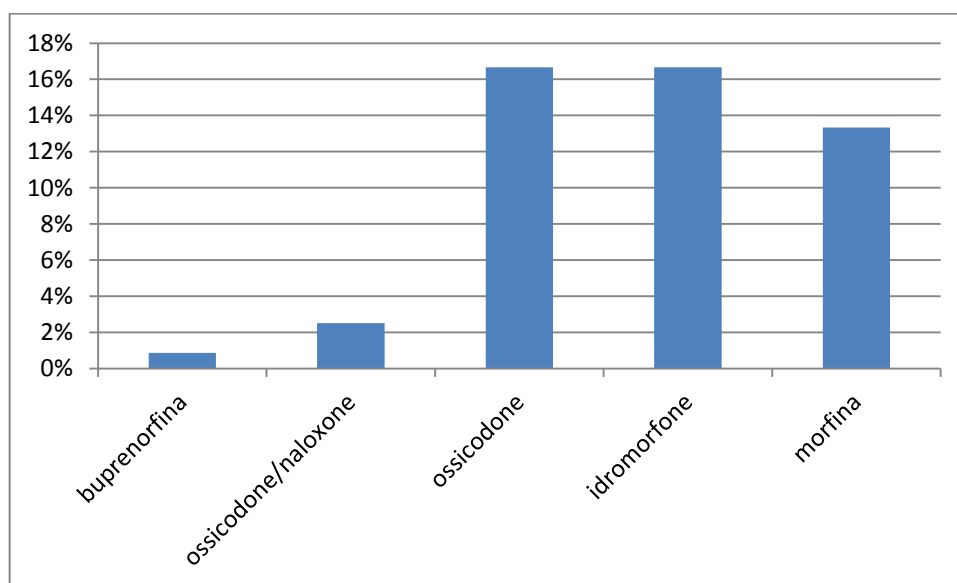


Figura 18

9.5. QUINTO GRADINO DELLA SCALA OMS: TERAPIA INTRATECALE CON POMPA IMPIANTABILE E PROGRAMMABILE

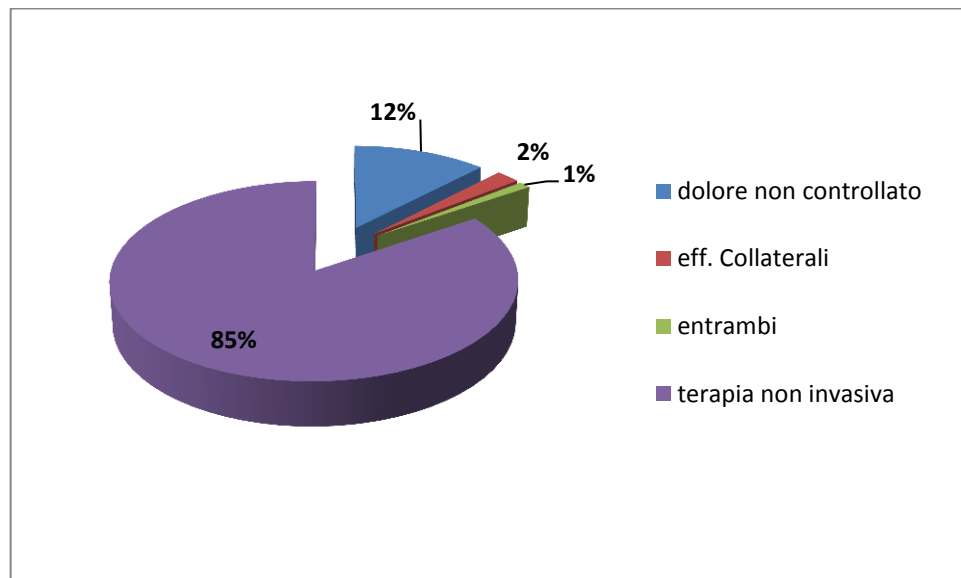


Figura 19

Ad un mese dall'inizio del trattamento l'85% dei pazienti ha mantenuto la terapia non invasiva prescritta, mentre il 15% dei pazienti ha necessitato di tecniche invasive per la gestione del dolore: il 12%, ovvero la maggior parte, perché il dolore non risultava controllato, il 2% per gli eccessivi e intollerabili effetti collaterali, anche se il farmaco risultava efficace per il dolore e l'1% per entrambe le cose (figura 19). I pazienti che hanno necessitato della terapia intratecale per gli effetti collaterali con oppioidi, somministrati per via orale o transdermica, non hanno tollerato più di un farmaco oppioide, poiché, con tutti quelli provati, presentavano vomito continuo, vertigini tali da provocare cadute e forte disorientamento con confusione mentale.

Farmaci per la terapia intratecale

I farmaci utilizzati per la terapia intratecale sono stati:

- la morfina
- l'idromorfone
- lo ziconotide
- la clonidina
- la bupivacaina

Lo ziconotide, la clonidina e la bupivacaina sono particolarmente efficaci per il dolore neuropatico o misto. Il dispositivo è stato caricato inizialmente con la sola morfina e soluzione fisiologica o ziconotide e soluzione fisiologica, con dosaggi più bassi di 1mg/die per la morfina e di 1mcg/die per lo ziconotide, variabili da paziente a paziente a seconda dell'intensità del dolore. Si tratta di dosaggi di gran lunga inferiori rispetto a quelli utilizzati con i farmaci a lento rilascio per via orale o transdermica. Tuttavia, anche in questo caso è necessario un approccio dinamico e, con l'evoluzione della patologia oncologica e quindi del dolore ad essa associato, i dosaggi vengono continuamente corretti e aumentati. Come da protocollo, parallelamente all'aumento del dosaggio, ai pazienti è stata somministrata l'associazione morfina-ziconotide, che permette di non aumentare eccessivamente il dosaggio dell'oppioide e, successivamente, l'associazione morfina-ziconotide-clonidina.

Un altro aspetto da considerare è che la terapia intratecale con dispositivi impiantabili rappresenta una valida alternativa per il dolore di base di difficile gestione, ma è necessario continuare a trattare i picchi di dolore acuto con oppioidi a rapido rilascio.

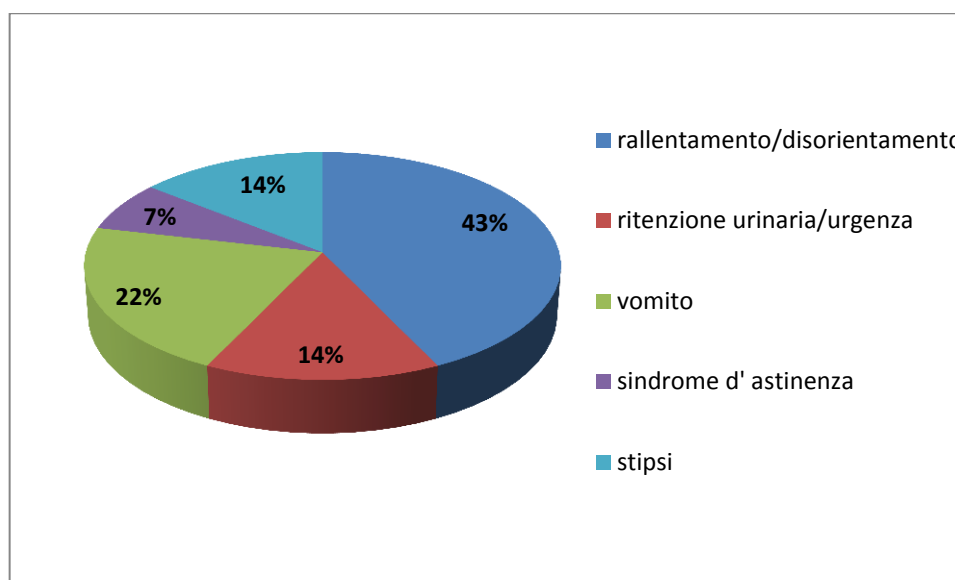


Figura 20

Fermo restando che gli effetti collaterali con questa via di somministrazione si sono presentati in meno della metà dei pazienti, quello più frequente durante la terapia intratecale risulta essere il rallentamento e il disorientamento, nel 43% dei pazienti che hanno presentato effetti collaterali e solitamente esso tende a recedere nell'arco di pochi giorni da ogni aggiustamento di dose. Inoltre, il vomito si è presentato nel 22% dei pazienti, la ritenzione urinaria e l'urgenza minzionale nel 14%. Circa il 7% dei pazienti è andato incontro a sindrome di astinenza, soprattutto nei primi momenti, dopo l'intervento, quando è difficile prevedere la giusta dose di passaggio da terapia orale o transdermica a quella intratecale. La stipsi, con questa modalità di somministrazione, è presente solo nell'14% dei casi (figura 20).

10. DISCUSSIONE

Il dolore oncologico, definito anche “dolore globale”, è un dolore cronico molto complesso per la diversa eziologia, per la diversa natura, nocicettiva e neuropatica, ma soprattutto per la sua natura evolutiva. Richiede, infatti, un approccio multidisciplinare ed un frequente aggiornamento delle strategie terapeutiche. Secondo la letteratura, il dolore è presente nel 70-90% dei pazienti con malattia avanzata e nel 30% dei pazienti con malattia in stadio iniziale e risulta uno dei sintomi cardinali nel paziente neoplastico. Tale paziente può presentare due quadri di dolore: il dolore di base o persistente, un dolore continuo che dura più di 12 ore e che viene trattato con farmaci a rilascio prolungato ad orari fissi, e il “breakthrough pain”, ovvero esacerbazioni transitorie del dolore, trattato invece con farmaci a rapido rilascio. Gli oppioidi rappresentano la principale risorsa farmacologica sia per la terapia analgesica di base, che per la terapia al bisogno del BTP. In questo studio osservazionale sono state studiate le terapie analgesiche utilizzate per i pazienti oncologici che si sono rivolti presso l’Unità di Anestesia e Terapia del Dolore dell’Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, nell’attività ambulatoriale in area oncologica. Il campione analizzato presentava un’intensità di dolore variabile da NRS 4 a NRS 10 ma, nella maggior percentuale, NRS 7. I farmaci più utilizzati per il dolore di base sono risultati essere l’associazione ossicodone-naloxone, per la via orale, e la buprenorfina, per la via transdermica. Infatti, le vie di somministrazione più utilizzate per il dolore di base sono quella orale e quella transdermica (mediante l’utilizzo di cerotti) per la semplicità di utilizzo, il costo e la buona compliance del paziente. Si deve tener presente che, per la natura evolutiva di questo tipo di dolore, i pazienti, il più delle volte, hanno necessitato di aggiustamenti di dose e/o switching del farmaco, effettuato tenendo presente le tabelle equianalgesiche, nei casi in cui l’aumento del dosaggio non poteva più essere effettuato per l’insorgenza di eccessivi effetti collaterali (quarto gradino OMS). La stessa necessità si è presentata a seguito dell’insorgenza di tolleranza, legata all’adattamento recettoriale. Questo è

possibile grazie al fatto che gli oppioidi sono solo apparentemente simili, potendo invece produrre effetti diversi nei diversi individui, legandosi con variabile affinità ai recettori ed essendo questi ultimi presenti in concentrazioni e distribuzione differenti nella popolazione generale. Questo fenomeno sembra anche alla base della diversa efficacia della terapia e della differente frequenza di presentazione degli effetti collaterali nella popolazione. Il presente studio dimostra, infatti, che non esiste un oppioide superiore ad un altro in quanto l'efficacia e gli effetti collaterali sono legati alla suscettibilità individuale.

Più della metà dei pazienti ha riferito la presenza di picchi di dolore acuto durante la giornata e per tale tipo di dolore sono stati utilizzati farmaci oppioidi a rapido rilascio a base di fentanyl nel 50% dei casi e di morfina nel 37% dei casi. In questo caso, la via di somministrazione più utilizzata è stata quella transmurale, con compresse sublinguali o orosolubili o con spray nasale.

Dallo studio è emerso, inoltre, che nel caso di componente neuropatica, presente in quasi il 60% dei pazienti, è risultato necessario l'utilizzo di altri farmaci e, nel 68% dei casi, è stato utilizzato il pregabalin, che ha dato ottimi risultati nel controllo di questo tipo di dolore e permettendo contemporaneamente di abbassare le dosi degli oppioidi per il dolore di base.

Consideriamo ora gli effetti collaterali: da questo lavoro è emerso che l'effetto collaterale più frequente è la stipsi, presente, infatti, nel 43% del campione analizzato. Dai calcoli effettuati, essa è risultata legata maggiormente alla morfina e all'idromorfone, probabilmente a causa della maggiore affinità di questi farmaci per i recettori μ , i quali sono quelli presenti a concentrazioni maggiori nel tratto gastroenterico. D'altra parte nessuno dei pazienti che ha assunto fentanyl a rilascio prolungato e pochi di quelli che hanno assunto la buprenorfina hanno riferito tale effetto collaterale. Questo fenomeno sembra confermare quanto emerso da recenti studi che affermano che i farmaci transdermici, e in generale quelli più liposolubili, presentano concentrazioni periferiche inferiori ai farmaci morfino-simili e pertanto con essi la

costipazione si presenta meno frequentemente e meno intensamente. Il farmaco meno associato alla stipsi, escludendo il fentanyl, è stato, in questo studio, l'associazione ossicodone-naloxone, che protegge il paziente dall'effetto costipante dell'oppioide, grazie alla presenza dell'antagonista. Va sottolineato, in ogni caso, che la stipsi rimane il più studiato effetto collaterale degli oppioidi e ciò si verifica non soltanto per la sua frequenza, ma anche perché esso è l'unico effetto collaterale che non va mai incontro a tolleranza nell'uso cronico. Per questo motivo, sono stati oggetto di studio in questa tesi i lassativi, farmaci utilizzati per contrastare la costipazione. Quelli più utilizzati per l'uso cronico sono stati i lassativi osmotici che, sebbene non siano necessariamente i più efficaci, risultano i più appropriati e indicati per terapie a lungo termine in quanto gli altri possono dare più facilmente problematiche come il colon atonico da "rebound".

La nausea e il vomito si sono presentati nel 17% dei pazienti e nella maggior parte dei casi nei pazienti che assumevano buprenorfina transdermica. A differenza della stipsi, tali sintomi recedevano in pochi giorni dalla prima assunzione o dagli adattamenti di dosaggio.

Per quanto riguarda gli altri effetti collaterali, quali sedazione, vertigini, sonnolenza e le più rare allucinazioni, sono stati riscontrati nel 30% dei pazienti che assumevano oppioidi per via orale o transdermica e, come nel caso di nausea e vomito, recedevano in poco tempo. Sono stati riscontrati in una percentuale leggermente maggiore nei pazienti che effettuavano terapia intratecale ma, anche in questo caso, la loro presentazione era connessa ai cambiamenti di dosaggio. Si tratta quindi di effetti recedenti nell'arco di poco tempo e, se considerati intollerabili, di solito sono stati risolti con il cambio di oppioide, considerando la variabilità interindividuale della suscettibilità agli oppioidi. Deve essere comunque sottolineato che nel 14% dei pazienti che hanno presentato questo genere di effetti collaterali, che non recedevano o considerati intollerabili, li hanno riferiti con tutti gli altri oppioidi somministrati, cosa che suggerisce il fatto che esista una porzione di popolazione non tollerante agli oppioidi.

Infine, un importante capitolo della terapia del dolore consiste nella terapia intratecale con l'utilizzo di reservoir impiantabili a livello sottocutaneo. Questa rappresenta un'innovazione recente per la cura del dolore severo, non gestibile con le vie di somministrazione "standart". Nel corso di questo studio è sembrato interessante analizzare le circostanze che portavano alla necessità di questo tipo di terapia: il 15% dei pazienti, tutti con malattia in stadio avanzato, il 12% per dolore non controllato, non gestibile con la terapia ad orari per via orale o transdermica, il 2% per gli effetti collaterali intollerabili con tale terapia e l'1% per entrambe le cose. Infatti, il principio della terapia intratecale consiste nella somministrazione del farmaco direttamente a livello centrale, nel liquor, in modo da avere un effetto mirato a dosi anche 300 volte inferiori rispetto alle comuni vie di somministrazione. Essendo i dosaggi molto bassi, pur dovendo essere continuamente riadattati con l'evoluzione della patologia di base, gli effetti collaterali si presentano meno frequentemente. Infatti, da questo studio è emerso che meno della metà dei pazienti presentavano effetti collaterali, i quali per la maggior percentuale erano rappresentati da sonnolenza, sedazione e vomito, che poi andavano incontro a tolleranza. Inoltre, solo il 14% dei pazienti ha presentato stipsi, anche considerando che nelle fasi avanzate possono presentarsi dei co-fattori peggiorativi quali l'allettamento e la denutrizione.

1. CONCLUSIONI

Gli oppioidi rappresentano la principale risorsa farmacologica nel trattamento del dolore cronico oncologico, efficaci, pur non essendo scevri da effetti collaterali. Alcuni di essi, come la nausea e la sonnolenza, diminuiscono o si autorisolvono con l'uso continuativo nel tempo. La stipsi, invece, perdura per tutto il corso della terapia con oppioidi e necessita quindi di terapie specifiche continuative.

Sia per l'efficacia che per la comparsa e incidenza degli effetti collaterali esiste una notevole variabilità interindividuale che risulta imprevedibile in quanto associata a numerosi fattori (polimorfismi dei recettori, diversa densità e distribuzione dei recettori sia a livello centrale che periferico, varianti genetiche a livello dei canali sulle giunzioni sinaptiche su cui agiscono etc.)

Pur nel rispetto della scala dell'OMS, che rappresenta un modello universalmente accettato per la gestione e il trattamento del dolore, il presente studio suggerisce la necessità, nel paziente oncologico, di un trattamento modulato per terapie a lungo termine che consenta di controllare sia il dolore di base che gli accessi di dolore episodico intenso, considerando le caratteristiche di cronicità che la malattia oncologica sta assumendo. Infatti, per il dolore cronico, in particolare quello dei pazienti oncologici, non sembra consigliabile la somministrazione quotidiana di FANS nemmeno per il primo gradino, considerando gli effetti collaterali a livello gastrico, renale e cardiovascolare nell'uso a lungo termine. Inoltre, anche per il dolore moderato, con intensità 5-6, è possibile effettuare un piano terapeutico a base di oppioidi forti a dosaggi bassi, piuttosto che utilizzare oppioidi deboli quali la codeina e il tramadolo, come suggerito invece dalla scala a gradini dell'OMS. Quindi, la nuova strategia terapeutica, emersa anche nel corso di questo studio, consiste nella somministrazione, per il dolore cronico oncologico, di oppioidi forti, individualizzando e personalizzando il dosaggio

in base all'intensità del dolore e alla variabile risposta interindividuale per efficacia ed effetti collaterali.

Tale concetto non è ancora universalmente accettato, in quanto gli oppioidi sono stati a lungo considerati, dagli stessi medici, farmaci poco maneggevoli o addirittura pericolosi a causa di effetti collaterali quali la depressione respiratoria e la dipendenza; tuttavia, una titolazione adeguata si è dimostrata priva di rischi e il dolore stesso risulta essere un “antidoto naturale” per la dipendenza. A ciò si aggiunge la resistenza psicologica del paziente a tale tipo di farmaco, fatto che induce lo specialista a rassicurare e istruire il malato. Nonostante la resistenza di medici e pazienti, a fronte di quanto fin qui esposto, si rileva che l'effetto collaterale più frequente è, piuttosto la stipsi, che necessita di attenzione e terapie adeguate, ma non rappresenta una valida motivazione a rifiutare l'applicazione delle terapie con oppioidi. È auspicabile, anzi, che la terapia del dolore cronico di tipo oncologico tramite oppioidi, già considerata una risorsa imprescindibile in molti centri in Italia, sia implementata e diffusa capillarmente.

BIBLIOGRAFIA

- Berne & Levy, principi di fisiologia
- Bmera et al. Organic hallucinosis in patients receiving high doses of opiates for cancer pain. Pain, 1992
- Borgbjerg et al. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. Pain, 1996
- Borgbjerg et al. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. Pain, 1996
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE. Opioid-Induced Bowel Dysfunction: pathophysiology and management drugs, 2012
- Cervero e Connel, Distribution of somatic and visceral primary afferent fibres within the thoracic spinal cord of the cat, 1984
- Chapman e Gavrin, Suffering and its relationship to pain. Palliate care, 1993
- Content C., Kieffer L. et al., no evidence for G-protein-coupled epsilon receptor in the brain of triple opioid receptor knockout mouse. European journal of pharmacology, 2004
- Crowley L. e Kash T., Kappa opioid receptor signaling in the brain: circuitry and implications for treatment. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2015
- Crul et al. Technical complications during long-term subarachnoid or epidural administration of morphine in terminally ill cancer patients: a review of 140 cases. Reg Anesth, 1991
- Dahan et al. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. Palliat Med, 2006

- De Conno et al. the MERITO study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal release oral morphine during “titration phase” in patient with cancer pain. Palliat Med, 2008
- Deer TR et al. Practice choices and challenges in the current intrathecal therapy environment: an online survey. Pain Med, 2009.
- Donner et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicentre study in patient with cancer pain. Pain, 1996
- Fishbain et al. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review. Pain symptom manage, 2003
- Fitzgibbon e Chapman, Bonica’s Management of pain, 2001
- Foley. Acute and chronic cancer pain syndromes. Oxford textbook of palliative medicine 3rd edition, 2004.
- Hussenbush et al. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: A consensus statement. Pain Med, 2002
- Ji-Young Moon et al., Spinal sigma-1 receptor activation increases the production of D-serine in astrocytes which contributes to the development of mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. Pharmacological research, 2015
- Kalyuzhny, serotonergic and GABAergic neurons in the medial rostral ventral medulla express k-opioid receptor immunoreactivity. Neuroscience, 1999
- Kieffer, Opioids, first lesson from knockout mice. Tips, 1999
- Mercadante et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European association for palliate care. Cancer, 2002
- Mercadante et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. Pain, 2007
- Mercadante et al., a randomized controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer on morphine therapy: effect on dose escalation and pharmacoeconomic analysis. Cancer, 2002

- Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. Pain, 1998
- Mercadante. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. Cancer, 1999
- Mercadante. Pathophysiology of chronic pain. Palliative medicine, 2006
- Pappagallo M. incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction. Am J Surgery, 2001
- Portenoy et al., Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990
- R. Siegel et al., Cancer statistics 2015. A cancer journal for clinicians, 5 jan. 2015
- Shalini Dogra et al., Biased agonism at kappa opioid receptor: implication in pain and mood disorders. European journal of pharmacology, 2015
- Sjoberg et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in “refractory” cancer pain. Acta Anaesthesiol Scand, 1991
- Smith et al. Morphine-3-glucuronide, a potent antagonist of morphine analgesia. Life sci, 1990
- Tassinari et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliate Med, 2008
- Timothy R. et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. Pain Physician, 2011.
- Walker et al. Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. Anesth analg, 2002.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio sentitamente la Dottoressa Adriana Paolicchi che mi ha offerto la possibilità di lavorare a questo studio, che è stato per me fortemente stimolante. Un ringraziamento alla Dottoressa Bondi per la sua grande disponibilità, per i suoi consigli e insegnamenti.

Ringrazio i miei genitori per aver sempre creduto in me e per avermi regalato la possibilità di studiare e crescere lontano da casa. Grazie a mia sorella per essere il mio punto fermo.

Ringrazio le mie “quinty”, quelle vecchie e quelle nuove: Marta, con me quando sorridevo e quando piangevo, Arianna che ha sempre la risposta a tutto, Valeria che ormai è come una sorella e Claudia che era e sarà sempre la mia metà.

Ringrazio i miei amici: Andrea, Marcello, Martino e Daniele per avermi fatta sentire a casa anche qui, “la Manu” per la sua dolcezza, Agnese perché sa sempre come farmi ridere. Ringrazio Virginia senza la quale questo percorso non sarebbe stato la stessa cosa e se sarò un medico sarà anche grazie a lei. Grazie a Celeste per esserci sempre stata, per volermi bene così come sono e per tutto quello che abbiamo condiviso.

Ringrazio Nunzia che sorrideva sempre nonostante la sofferenza: a lei dedico la mia laurea ed è per lei che voglio diventare un medico.

Grazie ai miei amici di Bari: Nicola, Clara ed Erika perché con loro è sempre estate.

Ringrazio Luca perché mi ha dato il coraggio di partire e lasciare casa.

Ringrazio M. per essere stato la mia famiglia qui, nei miei primi anni.

Infine, grazie a Pisa e a tutti quelli che non ho nominato perché in questi anni hanno contribuito a farmi diventare la persona che sono.